FACULTE DE MEDECINE DE DIJON

Année 1978 - N° 93

LA NEPHROPATHIE PAR ABUS D'ANALGESIQUES CONTENANT DE LA PHENACETINE

Essai d'étude de sa fréquence, de ses caractéristiques et de son coût en France, à partir d'une étude régionale.

THESE

présentée

à la Faculté de Médecine de DIJON

et soutenue publiquement le 30 juin 1978

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

ABECASSIS Pierre

né le 22 décembre 1951

à ALGER (Algérie)

FACULTE DE MEDECINE DE DIJON

Année 1978 - N*

LA NEPHROPATHIE PAR ABUS D'ANALGESIQUES CONTENANT DE LA PHENACETINE

Essai d'étude de sa fréquence, de ses caractéristiques et de son coût en France, à partir d'une étude régionale.

T H E S E

présentée

à la Faculté de Médecine de DIJON

et soutenue publiquement le 30 juin 1978

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

ABECASSIS Pierre

né le 22 décembre 1951

à ALGER (Algérie)

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

PERSONNEL DE LA FACULTE

M. J.B. BOUHEY : Doyen
M.A. MARIN : Assesseur
M.R. PUTELAT : Assesseur
M.J.P. DIDIER : Assesseur
M.J. GEURRIN : Assesseur

M. J.GUYOT : Professeur Honoraire
M. F.BARON : Professeur Honoraire
M^lle G.ALLOT : Professeur Honoraire

Professeurs Titulaires

Anatomie et organogénèse : P. BARRY
Anatomie pathologique : R. MICHIELS
Biochimie : P. PADIEU
Biophysique : P. GAILLIARD
Carcinologie :F. CABANNE, Doyen Honoraire
Clinique Chirurgicale : H. VIARD
Clinique Médicale : P. CORTET
Clinique gynécologique et obstétricale : J. JAHIER
Clinique Médicale infantile : M. ALISON
Clinique neuropsychiatrique : J. BALLIVET
Hépatologie - gastro entérologie : Cl. KLEPPING
Histologie : G. RUCART
Maladies infectieuses : F. DESTAING
Médecine légale et toxicologie : A. MARIN
Pathologie chirurgicale : C. FERRY
Pathologie médicale : R. PUTELAT
Physiologie : J. KLEPPING
Sémiologie médicale : J.B. BOUHEY

PERSONNEL DE LA FACULTE

M. J.B. BOUNEY : Doyen

M.A. MARIN : Assesseur

M.R. PUTELAT : Assesseur

M.J.P. DIDIER : Assesseur

M.J. GOURRIN : Assesseur

M. J.DUYOT : Professeur Honoraire

M. P.BARON : Professeur Honoraire

M. G.ALLIOT : Professeur Honoraire

Professeurs Titulaires

Anatomie et organogénèse : P.-BARRY

Anatomie pathologique : R. MICHIELS

Biochimie : P. PADIEU

Biophysique : P. BAILLIARD

Carcinologie :P. CABANNE, Doyen Honoraire

Clinique Chirurgicale : H. VIARD

Clinique Médicale : P. CORTET

Clinique gynécologique et obstétricale : J. JANIER

Clinique Médicale infantile : M. ALISON

Clinique neuropsychiatrique : G. BALLIVET

Hépatologie - gastro entérologie : Ch. KLEPPING

Histologie : B. ROCART

Maladies infectieuses : F. DESTAING

Médecine légale et toxicologie : A. MARIN

Pathologie chirurgicale : C. FERRY

Pathologie médicale : R. PUTELAT

Physiologie : J. KLEPPING

Sémiologie médicale : J.B. BOUNEY

Professeurs sans chaires

Biochimie : J. DEREUX
Carcinologie : J. GUERRIN
Hématologie et Maladies du sang : A. DUZER
Médecine préventive et Santé publique, Hygiène : M. CARON
Parasitologie : Mme Y. ROUGET
Chirurgie générale : P. AUPECLE
Radiologie (diagnostic) : J.P. MABILLE
Histologie : P. ZAHND

Maîtres de Conférences Agrégés

Anatomie et Organogénèse : J.M. AUTISSIER
Anesthésiologie : B. GAILLARD
: M. WILKENING
Bactériologie, virologie : A. KAZMIERCZAK
Chirurgie générale : S. BRIET
G. PIGANIOL
Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire : M. DAVID
Gynécologie et obstétrique : J.P. FELDMAN
Hématologie, statistiques informatique médicale : Mme L. DUSSERRE
Médecine expérimentale, Immunologie : F. MARTIN
P.LOUIS
Néphrologie : G. RIFLE
Neurochirurgie : A. THIERRY
Neurologie : R. DUMAS
Orthopédie, Traumatologie, Chirurgie plastique et reconstructive : P. GRAMMONT
Parasitologie : P. CAMERLYNCK
Pédiatrie et Génétique Médicale : J.L. NIVELON
Pharmacologie : A. ESCOUSSE
Physiologie : J.P. DIDIER
Pneumologie, Phtisiologie : L. JEANNIN
Pychiatrie : P. TRAPET
Radiologie, radiodiagnostic : M. WEILLER
D. BINNERT
Radiologie, radiothérapie : J.C. HORIOT
Rhumatologie : J. STRAUSS

Professeurs sans chaires

Biochimie : J. DEREUX

Cancérologie : J. GUERRIN

Hématologie et Maladies du sang : A. DUIZER

Médecine préventive et Santé publique, Hygiène : M. CARON

Parasitologie : Mme Y. ROUGET

Chirurgie générale : P. AUPECLE

Radiologie (diagnostic) : J.P. MABILLE

Histologie : P. ZAMMO

Maîtres de Conférences Agrégés

Anatomie et Organogénèse : J.M. AUTISSIER

Anesthésiologie : B. GAILLARD

: M. KILKENNO

Bactériologie, virologie : A. KAZMIERCZAK

Chirurgie générale : S. BRIET

B. PIGANIOL

Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire : M. DAVID

Gynécologie et obstétrique : J.P. FELDMAN

Hématologie, statistiques informatique médicale : Mme L. DUSSERRE

Médecine expérimentale, Immunologie : F. MARTIN

P.LOUIS

Néphrologie : B. RIFLE

Neurochirurgie : A. THIERRY

Neurologie : R. DUMAS

Orthopédie, Traumatologie, Chirurgie plastique et reconstructive : P. CHAMMONT

Parasitologie : P. CAMERLYNCK

Pédiatrie et Génétique Médicale : J.L. NIVELON

Pharmacologie : A. ESCOUSSE

Physiologie : J.P. DIDIER

Pneumologie, Phtisiologie : L. JEANNIN

Psychiatrie : P. TRAPET

Radiologie, radiodiagnostic : M. WEILLER

O. BINNERT

Radiologie, radiothérapie : J.C. HORIOT

Rhumatologie : J. STRAUSS

Agrégés Libres

Dermatologie, Vénéréologie : J.L. CHAPUIS

Ophtalmologie : P.G. MOREAU

La Faculté de Médecine de Dijon déclare, que les opinions émises dans les thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle entend ne leur donner ni approbation ni improbation.

==========

Jury de la Thèse

Président : Professeur P. CORTET

Membres : Professeur M. CARON
Professeur Agrégé A. ESCOUSSE
Professeur Agrégé G. RIFLE
Docteur I. ROSNER (membre invité)

A Monsieur le Professeur P. CORTET

Il nous a fait le très grand honneur d'accepter la présidence de notre jury de thèse et de nous confier ce sujet pour lequel, nous le savons, il éprouve un intérêt tout particulier.

Nous avons pu apprécier au cours des deux stages que nous avons effectués dans son service, aussi bien l'étendue de ses connaissances d'interniste, son sens pédagogique que son enthousiasme et sa jeunesse d'esprit. Il nous a toujours accueilli avec chaleur et bienveillance et il représente pour nous un exemple et une référence.

Qu'il trouve ici un témoignage de notre respectueux attachement.

A Monsieur le Professeur M. CARON

Nous lui sommes très reconnaissants d'avoir bien voulu siéger parmi nos juges et nous le prions de trouver ici un témoignage de notre profond respect.

A Monsieur le Professeur Agrégé A. ESCOUSSE

Il nous a permis de réaliser une partie de ce travail. Nous le remercions d'avoir accepté de nous juger et nous lui en sommes respectueusement reconnaissant.

A Monsieur le Professeur Agrégé G. RIFLE

Il nous a guidé tout au long de ce travail, encourageant toujours nos initiatives, et nous laissant une totale liberté d'action. L'atmosphère détendue qu'il sait créer autour de lui, sa simplicité, sa gentillesse nous ont toujours mis à l'aise. Nous en avons d'autant plus admiré la clarté de son esprit, sa rigueur scientifique, et sa maîtrise parfaite de cette difficile discipline qu'est la néphrologie.

Il nous a consacré un temps que nous savons précieux et nous avons toujours trouvé auprès de lui bienveillance et compréhension.

Nous le prions de croire à notre profonde reconnaissance et à notre respectueuses sympathie.

A Monsieur le Docteur J. ROSNER

Une coïncidence étonnante a voulu qu'il soit l'auteur d'un des premiers articles que nous consultions sur notre sujet, alors que nous étions déjà longtemps de "vieux camarades".

La variété de son érudition a toujours forcé notre respect, mais nous n'avions pas, à l'époque, les éléments pour apprécier l'étendue de son savoir médical. Nous savons maintenant le tour de force que peut représenter le fait de se remettre, après une longue interruption, à la pratique de la médecine générale, en y étant unanimement respecté et apprécié.

Il a bien voulu nous conseiller et nous permettre de disposer de sa précieuse bibliographie. C'est pour nous un grand plaisir que de l'avoir parmi nos juges, et nous tenons à l'en remercier chaleureusement.

NOS REMERCIEMENTS S'ADRESSENT A

Monsieur le Professeur J. TRAEGER et Monsieur le Professeur Agrégé P.Y. ZECH de la Faculté de Médecine de Lyon.

Messieurs les Professeurs FERRY, VIARD, PUTELAT, CHAPUIS de la Faculté de Médecine de Dijon ainsi que les externes et stagiaires de leur service et les membres du personnel de la Clinique Médicale.

Monsieur le Professeur RAPIN de la Faculté de Pharmacie de Dijon
Madame JACQUEY, Assistante à la Faculté de Pharmacie de Dijon
Messieurs RIAUX et METRA, Pharmaciens à la C.E.R.P. de l'Est
Messieurs MALJOURNAL et VIEILLARD de l'O.C.P.
Monsieur le Docteur LEGROS et son secrétariat des Laboratoires WINTHROP
Messieurs BOBIN et de SAINT MICHEL des Laboratoires MONOT
Madame N'GUYEN-LAISSARD, Pharmacienne de l'Hôpital du Bocage
Madame Chantal ROUMIER de l'I.N.S.E.E.
Madame MELINAND, Secrétaire Universitaire

pour l'aide précieuse qu'ils nous ont apportée dans la réalisation de ce travail

==========

Je dédie cette thèse à tous ceux qui me sont chers.

INTRODUCTION

Depuis qu'en 1953, SPULHER et ZOLLINGER ont les premiers évoqué l'existence d'un lien de cause à effet entre l'apparition chez l'homme d'une néphropathie chronique et la consommation abusive d'analgésiques (90), ce sujet a fait l'objet de plus de 2000 publications, et plus de 3000 cas mondiaux ont été rapportés ce qui ne donne probablement qu'un reflet partiel de la fréquence réelle de cette pathologie.

Curieusement, alors qu'il s'agit d'un sujet largement débattu par les néphrologues et les toxicologues étrangers, notamment ceux de l'Europe du Nord, le problème semble n'intéresser les auteurs français que de façon très relative, sans rapport en tout cas avec l'importance de la consommation d'analgésiques dans ce pays.

Il est vrai que cette consommation se fait très largement à l'insu des médecins, de nombreux produits néphrotoxiques étant en vente totalement libre, et donc incontrôlable. Il semblerait par ailleurs que la consommation d'analgésiques en France, bien qu'étant en constante augmentation, n'atteigne pas les niveaux enregistrés en Suisse ou en Scandinavie par exemple. En outre, l'aspirine reste dans notre pays l'analgésique de première intention, ce qui relativise nécessairement la consommation de phénacétine, produit le plus accusé de néphrotoxicité.

On peut toutefois se demander si, non seulement les patients, mais aussi les médecins eux-mêmes, sont suffisamment sensibilisés actuellement par les problèmes de pathologie iatrogène qui commencent à prendre une importance notable sur le plan médical, mais aussi, et c'est lié, au niveau des conséquences socio-économiques.

C'est pourquoi, après avoir dressé un tableau général, clinique et épidémiologique de la néphropathie chronique par abus d'analgésiques, nous étudierons quelle est, en France, la réalité de ce problème tant sur le plan de la fréquence, de la répartition, des différentes drogues utilisées que du coût social de la maladie.

1ère PARTIE

La Néprophatie par abus d'Analgésiques contenant de la Phénacétine

I) - EXISTENCE DU PROBLEME

L'histoire de la néphropathie aux analgésiques commence donc pratiquement avec l'observation princeps de SPULHER et ZOLLINGER qui établissent, après 10 ans d'études, une relation entre la fréquence de l'insuffisance rénale, et la prise régulière et prolongée d'analgésiques dont le point commun était de contenir de la phénacétine.

Très vite la controverse a été vive entre les différents expérimentateurs sur la réalité de l'affection, sur la responsabilité exacte de la phénacétine et plus généralement des analgésiques dans la maladie rénale.

Certains auteurs se basent sur des études épidémiologiques mettant en jeu des séries d'individus statistiquement significatives, et comparent des groupes abusant d'analgésiques à des groupes indemnes de toute intoxication : ils n'observent aucune relation entre la consommation des médicaments et la fréquence de la néphropathie LAWSON (55), SORENSEN (89), WATERS (99), GAULT (35) . Nous verrons plus loin ce que l'on peut penser de ces études.

D'autres auteurs, partant du fait qu'en pratique, la phénacétine est constamment associée, dans les préparations, avec les produits les plus divers (aspirine, paracétamol, pyrazolone et dérivés, quinines, caféïne, codéïne, barbituriques)pensent que la phénacétine seule est incapable d'induire des lésions rénales. De fait, comme nous le verrons, aucun élément définitif ne permet de dire pour l'instant si la phénacétine seule, un de ses métabolites, ou son association avec tel ou tel produit ou habitude toxicoalimentaire sont en cause chez l'homme.

Toutefois, on ne peut qu'être frappé par une série de faits :

- la suppression de la vente libre des produits contenant de la phénacétine ou du paracétamol a entraîné en Suède une diminution du nombre des décès dus à la néphrite chronique (NORDENFELT)(72)

- il y a amélioration de la fonction rénale à l'arrêt de la phénacétine et aggravation des lèsions à la reprise de l'intoxication (76). Ce résultat n'est toutefois pas confirmé par KINCAID SMITH (45) au cours d'une expérience du même type : l'aggravation des lèsions rénales se poursuit après arrêt de la phénacétine seule et maintient des autres produits.

- la phénacétine seule, autrefois commercialisée sous le nom de Saridon a été la cause de nombreuses néphropathies tout à fait authentiques à tel point qu'on a pu parler de "saridonisme" pour désigner cette maladie (57).

- les études les plus avancées, et notamment celles de DUBACH, insistent sur le fait que les lèsions rénales n'apparaissent qu'avec des analgésiques contenant de la phénacétine (20).

Quoi qu'il en soit, la controverse n'étant pour l'instant close par aucun argument définitif, nous utiliserons au cours de ce travail le terme de "néphropathie aux analgésiques contenant de la phénacétine".

Enfin, les difficultés de l'expérimentation animale voire humaine n'ont pas été le moindre des arguments utilisés par ceux qui nient l'existence de la néphropathie aux analgésiques. Si les expériences chez l'homme ne peuvent être retenues, aucune ne dépassant 2 semaines, l'expérimentation animale mérite en revanche que l'on s'y arrête.

Ces expériences utilisent le chien, le chat, le cobaye, le lapin et surtout le rat. Les plus significatives doivent durer au moins 100 jours chez le rat, puisque cette période correspond à une durée de vie de 5 à 6 ans chez l'homme, temps nécessaire pour l'apparition de la néphropathie. Les rapports de ROSNER (83), de NANRA (69) et SHELLEY (88) rassemblent et critiquent les principales études d'expérimentation chronique chez l'animal.

Ils permettent de tirer les conclusions suivantes :

- la phénacétine seule, administrée à des doses inférieures aux doses léthales est incapable d'entraîner une néphropathie chronique comparable à celle rencontrée chez l'homme : GAULT (34), HALLEY (38), KINCAID SMITH (47), SHELLEY (88), KASS (43) WOOWARD (101), PETERS (77) . Les seules lésions observées s'arrêtaient au stade de la fibrose. Ce n'est que dans des conditions expérimentales très particulières comme l'injection de toxines bactériennes, les massages rénaux et surtout l'hydropénie, associées à de fortes doses de phénacétine que surviendraient, dans 50 % des cas, des lésions de nécrose papillaire caractéristique.

- l'aspirine seule, mise hors de cause par de récents travaux PHILLIPS chez l'animal (78) et FERGUSSON chez l'homme (26) reste très accusée par de nombreux auteurs dont NANRA et KINCAID SMITH (70). Le débat n'est donc toujours pas clos à son sujet.

- en revanche, et même si toutes les conclusions ne sont pas identiques, notamment au niveau de l'anatomie pathologique, il existe une majorité d'auteurs ayant constaté des lésions rénales après absorption par des rats d'un mélange Phénacétine - Aspirine - Caféïne. Il y aurait un effet toxique synergique entre aspirine et phénacétine, chaque produit utilisé seul, étant moins toxique (ou atoxique) que leur association.

Ceci est très important quand on sait que ce sont des associations analgésiques qui sont essentiellement utilisées en clinique humaine. C'est d'ailleurs à partir de cette conclusion que NANRA et KINCAID-SMITH ont introduit l'expression de "néphropathie aux analgésiques" à la place du terme de néphropathie à la phénacétine (phénacétin kidney) jusqu'alors utilisé (82). Au total, l'expérimentation animale est décevante. Comme c'est parfois le cas, si elle ne permet pas, pour beaucoup d'auteurs de démontrer formellement l'existence de la néphropathie, elle ne permet pas non plus de la nier. En fait, on peut se demander dans quelle mesure l'extrapolation est possible, dans quelque sens que ce soit : non seulement des différences biologiques énormes existent entre l'homme et les animaux étudiés, mais l'étude expérimentale de l'animal ne peut tenir compte de tous les problèmes psychologiques, sociologiques, ou écologiques qui revêtent, comme nous le verrons une grande importance dans la néphropathie humaine aux analgésiques. Par ailleurs, le métabolisme des différents produits n'est pas nécessairement le même d'une espèce à l'autre et surtout dans une même espèce, d'un individu à l'autre : l'expérimentation animale peut difficilement tenir compte du rôle majeur joué par les notions de sensibilité individuelle aux toxiques.

C'est donc avant tout chez l'homme qu'il faut chercher la preuve de l'existence de la néphrite par abus d'antalgiques.

Nous avons pu voir que plusieurs études niaient l'existence de cette néphropathie, concluant à une simple coïncidence.

DUBACH (20) reproche à l'étude de LAWSON (55) de reposer sur une population hospitalisée et à WATERS (99) de ne présenter qu'un échantillon de 50 personnes seulement utilisant de fortes doses d'antalgiques. Il fait également grief à ces 2 auteurs de n'avoir pas suffisamment insisté sur la notion d'antalgiques "contenant de la phénacétine". MURRAY critique les travaux de WATERS en lui reprochant d'avoir adressé à chaque malade un questionnaire leur demandant simplement leurs habitudes toxiques : il répète combien ce type de malade est discret et en deçà de la vérité dans ce domaine. Quant à l'étude de SORENSEN (89), elle est discutable au niveau du critère choisi pour apprécier l'atteinte rénale : la clearance de la créatinine ; en effet, l'atteinte glomérulaire étant tardive, cette valeur reste longtemps normale.

En revanche, plusieurs études se basant sur des séries statistiques très significatives démontrent la réalité d'une corrélation entre néphrite humaine et intoxication chronique aux analgésiques (BENGTSSON (4), GLOOR , GRIMLUND (36), BURRY (12), DUBACH (20) .

GRIMLUND (36) étudiant la localité d'Huskwarna, où l'on traitait les grippes avec des produits contenant de la phénacétine, constate une mortalité par insuffisance rénale chronique 5 fois supérieure à celle d'une population de contrôle. BENGTSSON (4), cité par FRIES, note que sur 305 malades atteints d'une néphrite interstitielle chronique, 64 % abusaient d'analgésiques. Pour BROD (10) ce pourcentage est de 42 %. Ces chiffres montrent la fréquence du phénomène dans certains pays, et la nécessité d'inscrire l'abus d'analgésiques et de phénacétine à l'interrogatoire de tout malade néphrologique, notamment en cas de néphrite interstitielle chronique. BENGTSSON (4) et BURRY (12) constatent sur plusieurs centaines d'autopsies, une corrélation nette entre nécrose papillaire et abus d'anlgésiques. MURRAY (66) note des anomalies de la fonction rénale chez 19 % des sujets abusant d'analgésiques dans un service de psychiatrie.

DUBACH dans une étude longitudinale sur 4 ans (1969-1972) ne signale pas de différence entre le groupe d'expérimentation et le groupe témoin au niveau de la bactériurie, de l'hématurie, de la protéinurie. Il remarque par contre, une élévation de la créatinine significative chez les grands intoxiqués, alors que cette constante reste comparable au groupe témoin chez les intoxiqués modérés. Il confirme ainsi la découverte qu'il avait faite avec RAAFLAUB selon laquelle la phénacétine absorbée à hautes doses emprunte une voie métabolique produisant des substances toxiques en plus grande proportion que lors d'une absorption modérée (20).

Un grand nombre d'autres études plaidant la corrélation entre la prise d'analgésiques et les dommages rénaux sont citées par RINGOIR (82).

En dépit donc de quelques constatations paradoxales, de controverses sur la nature du métabolite responsable, des arguments solides paraissent bien démontrer la réalité de la néphrotoxicité de certains analgésiques en clinique humaine. C'est pour notre part la conclusion que nous tirerons de ce bref aperçu historique et polémique. Nous aurons l'occasion de revenir sur ce problème lorsque nous aborderons les hypothèses pathogéniques.

II) - EPIDEMIOLOGIE

1°) Répartition géographique et fréquence

GAULT jusqu'en 1968 (34) et RINGOIR de 1968 à 1974 (82) ont dressé un tableau des cas de néphrite interstitielle chronique par abus d'analgésiques rapportés dans la littérature. L'addition de ces 2 tableaux donne le nombre total des cas rapportés jusqu'en 1974.

Afrique du Sud	72
Allemagne	198
Australie	143 + 50/1M̄/an
Belgique	260
Canada	421
Etats-Unis	103
France	40 (?)
Grande-Bretagne (Angleterre +Ecosse)	256
Pays-Bas	52
Scandinavie (Suède,Norvège,Danemark, Finlande, Islande	718
Suisse	973

Cette étude appelle plusieurs commentaires.

a) on totalise plus de 3000 cas mondiaux publiés jusqu'en 1974. Depuis cette date, nous avons dénombré 670 nouveaux cas, après une étude rapide de la littérature. En plus des pays cités par RINGOIR, la maladie existe également en Yougoslavie (108 cas -91-), en Autriche (102 cas -79-), en Italie. On parvient donc à un total de plus de 4000 néphropathies publiées. Mais la réalité se situe certainement à un niveau largement supérieur.

La fréquence de la maladie devient telle que tous les cas sont loin d'être publiés et qu'on en est réduit à faire des estimations : 500 nouveaux cas chaque année en Angleterre (50), 50 par million d'habitants et par an et en Australie par exemple (45).

b) la néphropathie serait plus fréquente, aussi bien en valeur absolue que relative, en Australie, en Suisse et en Scandinavie, ces 3 pays précédant l'Ecosse, le Canada et la Belgique. Il est très probable que les auteurs de ces pays,

plus sensibilisés au problème, débusquent plus facilement la maladie et publient plus volontiers sur le sujet, ce qui majore les statistiques. Par exemple, le problème était passé inaperçu en Grande-Bretagne, jusqu'à ce qu'on découvre récemment qu'il y existait depuis longtemps, et dans des proportions non négligeables. Inversement, le petit nombre de cas en provenance des Etats-Unis, où l'on sait que la consommation d'analgésiques est un fait de civilisation, tient vraisemblement au fait que les auteurs d'Outre-Atlantique ont souvent tendance à méconnaître ce qui vient d'Europe.

c) il existe une correllation entre consommation d'analgésiques et fréquence de la néphropathie puisque selon NANRA et KINCAID-SMITH (69) c'est en Australie (40g) puis au Danemark (25g), en Suisse (23g), en Afrique du Sud (12,5g) en Ecosse (12g), aux Etats-Unis et au Canada (10g) qu'on consomme le plus d'analgésiques par habitant.

d) la néphropathie est donc particulièrement fréquente dans les pays nordiques (exception faite de l'Australie), au climat plutôt rude, à des populations d'origine ethnique (germanique ou anglo-saxonne) et de niveau et mode de vie similaire. On peut penser avec FRIES,qu'à l'instar du patient des pays latins qui dispose du vin comme toxique, le malade suédois ou danois dispose, lui, des analgésiques pour mieux supporter une existence à laquelle il est souvent mal adapté (29).

2°) Terrain

a) le sexe

Il ressort de la plupart des études, que c'est la femme qui est le plus largement touchée par la néphropathie . Cette prépondérance féminine est retrouvée dans la proportion de 2,5 à 5,7 pour un homme. Seuls GAULT (32) et NORDENFELT (72) signalent une prédominance masculine. Quelles raisons peut-on invoquer à cette prépondérance féminine ? Si l'éthylisme reste une toxicomanie masculine, la surconsommation médicamenteuse, socialement mieux admise reste l'apanage du sexe féminin, et il faut en recherche les raisons au niveau du statut de la femme dans la société. Par ailleurs, les céphalées et les dysménorrhées, dont se plaigent de nombreuses malades, justifient souvent la prise quotidienne d'analgésiques, parfois à titre préventif. Enfin, les cystalgies et/ou les infections urinaires, nettement plus fréquentes chez les femmes représenteraient pour certains un facteur favorisant, sinon nécessaire à l'apparition de la maladie (cf. infra).

b) l'âge

Pour la plupart des auteurs, c'est entre 30 et 60 ans qu'est diagnostiquée la néphropathie, avec un maximum pour la tranche d'âge allant de 50 à 60 ans. La durée moyenne de l'intoxication est de 12 ans. Mais il semblerait que, plus que le temps, ce soit en fait la quantité totale d'analgésiques absorbées qui représente l'élément important, et qui détermine la lèsion rénale. La moyenne absorbée est de 2 Kg. Selon SCHREINER, l'ingestion d'au moins 1 Kg de phénacétine (et/ou aspirine) est suffisante pour définir l'abus et provoquer les lèsions rénales quelque soit le temps nécessaire à l'absorption de cette quantité(87).

c) la personnalité et les aspects psychosociologiques

Ils ont fait très tôt l'objet de plusieurs publications car les différents auteurs avaient été nombreux à remarquer les troubles psychologiques que présentaient souvent les malades. Plusieurs faits ressortent de la littérature :

- les motifs d'abus invoqués restent très vagues, souvent d'origine professionnelle ou considérés comme tels,
- la prise d'analgésiques est fréquemment une habitude familiale, régionale ou de travail,
- la réalité de l'intoxication chronique est pour ces raisons difficile à faire avouer, le malade ne considérant pas toujours qu'il prend un véritable médicament. La quantité absorbée est aussi souvent sous estimée,
- l'abus parallèle d'alcool et de tabac est également signalé par de nombreux auteurs.

Les doses parfois étonnantes absorbées par certains malades sont trop importantes pour qu'on ne se pose pas la question d'une éventuelle pharmacodépendance de la phénacétine. Pour certains, cette substance, outre ses propriétés analgésique aurait une petite composante euphorisante, mais l'O.M.S. ne reconnaît aucune possibilité de pharmacodépendance envers les analgésiques mineurs. LA BARRE (52) démontre les dangers de l'association codéine-phénacétine qui conduirait à une accoutumance pour des doses en codéine seule, complètement dépourvues de propriétés toxicomanogènes. Dans un travail publié en 1970 (22) l'O.M.S. montre que l'action de chaque composant des mélanges Aspirine-Phénacétine-Caféine et Aspirine-Phénacétine-Codéine est simplement additive par rapport à la douleur, alors que les effets psychotropes des constituants sont potentialisés. Il semblerait par ailleurs que l'arrêt de la phénacétine entraine des céphalées importantes, induisant de nouveau la prise

du toxique. Cela pourrait être directement lié aux lèsions organiques du système nerveux central décrites par plusieurs anatomopathologistes. MURRAY et COLL.(64) ont mis en évidence dans le cerveau de 6 malades décédés d'insuffisance rénale par abus d'antalgiques des anomalies histologiques comparables à celles que l'on rencontre dans la maladie d'Alzheimer. Les mêmes auteurs décrivent dans certains cas d'intoxication subaigüe des signes neurologiques évoquant une encéphalopathie métabolique. URBAN (96) et MURRAY signalent l'existence de psychoses paranoïdes, de délires, convulsions, pertes de connaissance, altérations E E G, troubles visuels, ataxie. URBAN constate chez les toxicomanes un certain nombre d'altérations psychiques les plus diverses qui disparaissent après arrêt de l'intoxication. Cela n'empêche pas cet auteur de reconnaître que certains malades de sa série étaient, au départ, des malades mentaux ; il distingue 3 sortes de patients abusant de la phénacétine : les malades de constitution psychique normale dont les motivations sont professionnelles ou organiques, les "maniaques" chez lesquels on ne retrouve pas de motif réel, et les "psychopathes" dont les motifs forment la moyenne des 2 autres catégories.

MURRAY (63) a essayé de cerner le profil psychosociologique des malades sur un échantillon de 56 toxicomanes en les comparant à un groupe témoin; Selon lui, seuls 2 de ses patients pouvaient être considérés comme psychologiquement normaux. Les antécédents de milieu familial pathogène, de traitement psychiatrique, d'abus de drogues diverses, de tabac, d'alcool, étaient hautement significatifs. MURRAY a ensuite fait subir différents tests psychologiques (Eysenk Personnality Inventory) à ses patients : les 2/3 présentaient selon ces tests une personnalité introvertie et névrotique. Ces résultats cadrent parfaitement bien avec les travaux du psychologue EYSENK selon lesquels les malades névrotiques et introvertis seraient non seulement particulièrement sensibles à la douleur mais aussi facilement conditionnés et donc prédisposés à la pharmacomanie.

d) <u>rôle de 2 facteurs adjuvants : la deshydratation et l'infection urinaire</u>

Si chez l'animal, KINCAID-SMITH (47) et GOLDBERG (7) ont insisté sur l'importance des facteurs de deshydratation dans l'apparition de la néphropathie, chez l'homme en revanche la polémique se poursuit. Il paraît toutefois logique de considérer que des sujets buvant peu concentrent davantage de produit toxique au niveau du rein, rendant ainsi celui-ci plus sensible à l'agression. C'est la théorie soutenue par les auteurs australiens qui constatent que la fréquence de la néphropathie est plus grande en climat très sec. Par ailleurs, plusieurs auteurs ont insisté sur les points suivants :

- la prise d'analgésiques se fait souvent le matin à jeun avec un peu d'eau, le sujet n'absorbant de nouveau des liquides que plusieurs heures après,

- l'abus des laxatifs, provoquant diarrhée et état de deshydratation avec oligurie est fréquemment associé à l'intoxication aux analgésiques (WAINSCOAT (98),

- l'interrogation révèle souvent une insuffisance de boisson (29) (60).

Quant à l'infection urinaire, elle ne peut qu'influencer de façon défavorable l'évolution de la néphropathie, les propriétés immunodépressives de l'aspirine représentant un facteur de gravité supplémentaire (RINGOIR (82), OOSTERLINK (75)). Le problème est resté longtemps posé de savoir s'il existe une néphrotoxicité propre de la phénacétine, l'infection urinaire ne venant qu'aggraver la néphropathie, ou si au contraire, la phénacétine ne serait qu'un simple agent prédisposant, diminuant la résistance du rein à l'infection, qui serait en fait le véritable responsable des dégâts rénaux. Cette dernière théorie, défendue notamment pas BENGTSSON (6) et BROD, est de plus en plus mise en doute actuellement.

3°) Produits utilisés

On pourra consulter plus loin l'inventaire des produits de la pharmacopée française, contenant de la phénacétine. Comme on le verra, les associations les plus diverses, aux doses les plus variables sont fabriquées. Des mélanges similaires sont en vente à l'étranger, sauf en Belgique et en Suède (82) (73) où l'aspirine est plus rarement associée.

Selon RINGOIR (82) on définit l'abus d'antalgiques "comme une prise journalière moyenne d'au moins 0,8g de phénacétine , 1,1g d'aspirine, et 0,16g de caféine pendant au moins 3 ans".

III) - CLINIQUE

1°) Manifestations d'origine rénale

Il s'agit d'une insuffisance rénale chronique, avec cependant quelques particularités.

a) Les circonstances de découverte sont très variées. Selon RINGOIR (82) qui dresse un tableau sur 122 malades et dont la série est représentative de la littérature, 23 % des malades consultent ou sont admis pour la première fois pour "asthénie"

14,7 % pour "oligo-anurie"
12,3 % pour "dyspnée"
11,4 % pour "coma ou sub-coma urémique"

10,6 % pour "céphalée"
10,6 % pour "urémie"
10 % pour "vomissements"

Les autres circonstances de découverte se répartissent entre "cystite","lithiase rénale ou urétérale"(coliques néphrétiques),"diarrhées","fièvre","pneumonie","cancer de la vessie","hématuries".

Certains signes méritent qu'on s'y attarde.

- Quand on constate que 32,5 % des malades de RINGOIR consultent pour des symptomes tels que "asthénie" ou "céphalées", on entrevoit qu'un véritable cercle vicieux se créé, et que des malades peuvent être amenés à augmenter leurs doses alors qu'ils sont déjà des insuffisants rénaux, et que la phénacétine elle même, provoque à la longue fatigue et maux de tête.

- Le pourcentage relativement important de dyspnées est probablement à mettre sur le compte de l'anémie due à l'insuffisance rénale, et du tabagisme fréquemment associé.

- Des symptomes comme les coliques néphrétiques, les hématuries, voire l'oligoanurie correspondent vraissemblablement pour nombre d'entre eux à des épisodes de nécrose papillaire survenant dans un contexte de pyelonéphrite aigüe ou subaigüe. Ce mode de découverte reste fréquent en clinique.

- En ce qui concerne le pouvoir cancérigène de la phénacétine (1 cas signalé par RINGOIR), ce sont les auteurs scandinaves (HULTENGREN(40), HØYBYE (42) qui ont insisté sur la fréquence des cancers du tractus urinaire chez les malades abusant de phénacétine. BENGTSSON et ANGERWALL étudient 62 tumeurs du bassinet, suivies sur 12 ans. Les 2 auteurs insistent sur la fréquence relative des tumeurs multiples, sur les difficultés thérapeutiques, chirurgicales notamment, chez ces malades insuffisants rénaux, et ils concluent sur l'intérêt de pratiquer fréquemment des cytologies urinaires chez les malades intoxiqués. Ce pouvoir cancérigène paraît s'expliquer par la parenté biochimique entre un des métabolites de la phénacétine, et certaines amines aromatiques dont on sait qu'elles sont capables d'induire des cancers, vésicaux notamment (5).

b) A l'examen :

- le terrain psychique particulier a été abordé plus haut. Il est signalé par tous les auteurs, et c'est souvent le premier et le seul signe clinique que l'on retrouve au début, avec quelques troubles fonctionnels d'allure subjective. La polyurie serait également un des signes les plus précoces.

- a un stade plus avancé, le clinicien peut être orienté par

le teint particulier de ces malades, différents des autres malades néphrologiques selon RINGOIR qui les décrit comme présentant "une pâleur prononcée, couplée à un teint jaune brunâtre"(82), due à la fois à l'anémie de l'insuffisance rénale et aux propriétés hémolytiques et méthémoglobinisantes de la phénacétine.

- à un 3ème stade, l'asthémie est majeure, associée à une bouffissure du visage, une polydypsie, un degré d'anémie élevé et parfois des manifestations neurologiques. L'hypertension artérielle est fréquente, de 30 à 68 % des cas (WILSON (100), GAULT (34) . Elle est modérée et moins fréquente que dans la glomérulonéphrite chronique. Les céphalées de l'hypertension peuvent naturellement entraîner le malade à augmenter ses doses.

2°) Les manifestations extra-rénales

a) Manifestations digestives

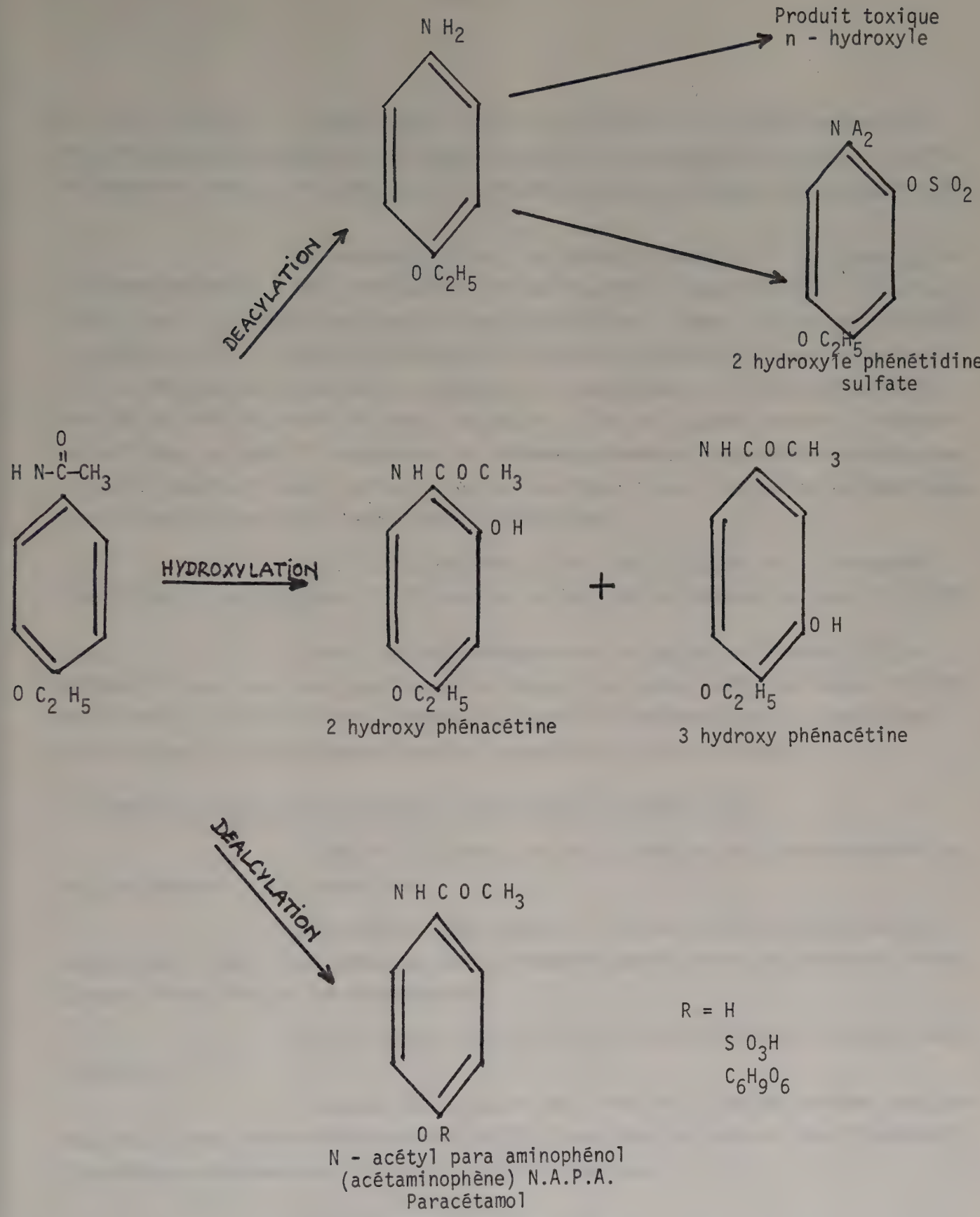
Ces symptômes sont en fait liés à l'abus d'aspirine puisque celle-ci entre très fréquemment dans la composition des divers analgésiques. Comme on s'y attend,il s'agit donc d'ulcères ou de gastrites à caractère souvent évolutif, ce qui explique que ces malades ont souvent été opérés de l'estomac. On est frappé par la grande fréquence de ces manifestations: 20 % pour KINGSLEY (49), 50 % pour WILSON (100), 65 % pour FELLNER (25), mais la phénacétine ne semple pas jouer de rôle adjuvant puisqu'on a pu estimer l'incidence des hémorragies à 70 % chez des malades faisant un usage régulier d'aspirine.

L'inocuité de la phénacétine vis à vis de la muqueuse gastrique est d'ailleurs confirmée par les auteurs suédois (NORDENFELT (73), BENGTSSON (4)) : dans ce pays, la plupart des préparations contenant de la phénacétine ne contiennent pas d'aspirine et ces auteurs ne constatent pratiquement jamais d'ulcérations gastriques dans les séries publiées. Notons que les microhémorragies dues à l'aspirine sont entretenues par les troubles de l'hémostase dont souffre l'insuffisant rénal chez lequel elles augmentent par ailleurs le degré d'anémie.

b) Manifestations hématologiques

- L'anémie est très fréquemment retrouvée : 42 % des malades de WILSON (100), 50 % chez RINGOIR (82), 60 % pour STANULOVIC (91). Il s'agit d'une anémie hypochrome, hyposidérémique chez plus de la moitié des malades. Cette anémie s'explique par plusieurs mécanismes : perte chronique de sang par voie gastro-intestinale, diminution de la production d'érythropoïetine en rapport au temps de demi-vie des érythrocytes due à l'effet toxique direct de la phénacétine et à l'hémolyse.

- On constate également un certain degré d'hémolyse dont l'origine



METABOLITES de la Phénacétine chez le rat et chez l'homme - D'après BUCH et Al (1967)

est controversée. Il s'agirait pour les uns d'un déficit en glucose-6-phosphate-deshydrogénase-érythrocytaire et pour d'autres d'une maladie autoimmune par conflit antigène-anticorps, certaines ayant mis en évidence des anticorps antiphénacétine(9).

- L'augmentation de la méthémoglobinemie et l'existence d'une sulfémoglobinemie sont certainement les manifestations hématologiques les plus typiques dans l'intoxication chronique aux analgésiques. Comme l'ont démontré DUBACH et RAAFLAUB (19) l'absorption massive de phénacétine entraîne la saturation de sa voie de dégradation principale, produisant le paracétamol, et l'activation de la voie de dégradation habituellement secondaire, d'où une augmentation de 2 hydroxy-phénétidine, qui est à l'origine de la méthémoglobinemie. Ce phénomène serait plus ou moins important selon les individus, et en rapport avec des anomalies génétiques dans le métabolisme de la phénacétine (SHAHIDI (86) .

- Deux autres manifestations hématologiques moins fréquentes sont notées : le blocage de l'utilisation du fer, et la présence de corps de HEINZ.

- Enfin, une splénomégalie est signalée par FORDHAM (27) et DUGGAN (21) qui tous deux constatent sa disparition après arrêt de l'abus. VAN DEN BROCK décrit lui une hépatosplénomégalie. Mais ces manifestations se rencontrent parfois dans les insuffisances rénales chroniques d'autres origines.

c) Parmi les autres manifestations extra-rénales, signalons que :

- RINGOIR (82) décrit un cas d'association d'une néphropathie aux analgésiques et d'un myelome ;

- MAC GREGOR (59) rapporte 3 cas de fibrose périurétérales et suggère que l'abus d'analgésiques soit systématiquement recherché chez tout malade porteur d'une fibrose retropéritonéale ;

- BOYD a observé une stérilité chez le rat après abus de phénacétine (8) ;

- FELLNER (25) signale chez près de 2/3 de ses malades une athérosclérose avec coronnarite(cité par FRIES), peut être en rapport avec l'hypertriglycéridemie endogène de l'insuffisant rénal chronique.

3°) Les examens complémentaires

Ils permettent le diagnostic positif. Ils correspondent généralement aux signes classiques rencontrés lors des néphropathies interstitielles chroniques d'autres origines

avec quelques spécificités qui peuvent permettre l'orientation du diagnostic bien qu'elles ne soient pas admises par tous les auteurs. Ce d'autant plus qu'il s'agit souvent de variations de début très discrètes, nécessitant des explorations fines, délicates, qui peuvent difficilement être mises sur le même plan que les signes biologiques rencontrés à un stade avancé de la maladie. C'est pourquoi les variations que nous signalons sont évidemment à replacer dans le contexte du dégré évolutif de la néphropathie.

a) Signes urinaires

- le ionogramme urinaire montre souvent une hypernatriurèse.
- il existe un défaut de concentration de l'urine donnant des densités urinaires abaissées, rarement supérieures à 1,010. DUBACH (20) note que ces résultats doivent être tempérés par le fait que les malades absorbent souvent des médications contenant de la caféïne (et sont de grands consommateurs de café) dont l'effet diurétique n'est pas à négliger. Le même auteur constate cependant qu'un groupe témoin qui avait une densité urinaire normale en 1968, voit celle-ci abaissée 4 ans plus tard, ce qui lui permet de conclure, comme STEELE (92) et BENGTSSON (3) que le défaut de concentration de l'urine serait un des signes les plus précoces de la néphropathie.
- l'acidité titrable et l'ammoniaque urinaire sont abaisées à un stade un peu plus avancé.
- il peut exister un hypocitraturie et une hypercalciurie paradoxale (69) qui expliqueraient la possibilité de calcifications associées. (acidose tubulaire distale ?).
- la protéinurie est fréquente, de l'ordre de 2 malades sur 3. Elle reste faible, inférieure le plus souvent à 1 gramme par 24 heures. L'électrophorèse montre une diminution de l'albumine et la présence d'une post- δ -globuline, caractéristique de l'atteinte tubulo interstitielle.
- l'analyse du sédiment urinaire montre une leucocyturie fréquente, d'un débit minute supérieur à 100 000, parfois associée à une hématurie microscopique proportionnellement moins importante. Sa principale caractéristique est d'être associée à une bactériologie négative dans 1/4 des cas environ, ce qui amène certains à conclure que la pyurie stérile serait un bon signe en faveur de la néphropathie aux analgésiques(MURRAY-62-).
- la bactériologie reste positive dans 17 % (20) à 62 % des cas (49), ce qui relance le débat sur le rôle exact de l'infection dans la néphropathie.

- on peut doser le paracétamol dans les urines, ce qui représente un excellent moyen de diagnostic et de contrôle de la toxicomanie.

- épreuves fonctionnelles rénales : la filtration glomérulaire reste longtemps normale, et on a vu qu'au début, seule la capacité de concentration de l'urine était atteinte. Une étude de GAULT (32) constate qu'il existe une bonne corrélation entre fonction rénale (cléarance de la créatinine, concentration, acidification) et lèsions anatomiques (U.I.V. et microscopie). MURRAY (65) signale que dans 2/3 des cas, le diagnostic n'est porté qu'au stade de l'insuffisance rénale avérée, et dans ces cas les clearances prennent toute leur valeur.

b) Signes sanguins

- L'urée et la créatinine sont en général perturbées même lors du premier examen, ce qui confirme que le diagnostic est porté tardivement, lorsqu'il existe déjà une atteinte de la filtration glomérulaire. 15 % des 351 patients de WILSON avaient une fonction rénale normale lors du diagnostic (100).

- La natrémie est variable, souvent diminuée.

- La kaliémie est le plus souvent augmentée, parfois diminuée, par diarrhées ou vomissements (néphrite interstitielle chronique avec fuite de potassium).

- La chlorémie est normale ou augmentée à un stade avancé.

- La réserve alcaline est fréquemment abaissée, avec acidose hyperchlorémique en fin d'évolution.

- Il peut exister une hypocalcémie, et une hyperphosphorémie comme dans toute insuffisance rénale chronique.

- La numération globulaire montre une anémie dont nous avons déjà envisagé les mécanismes. Elle est le plus souvent hypochrome hyposidérémique, parfois normochrome. Les chiffres sont volontiers inférieurs à 3 millions avec un poids d'hémoglobine inférieur à 10.

Il s'agit d'une anémie hyporégénérative, comme le montrent le compte des réticulocytes et l'étude au chrome radioactif. Les globules rouges présentent des anomalies morphologiques (anisocytose, poïkilocytose, macrocytose, ovalocytose). Tous ces signes hématologiques disparaissent après arrêt de l'intoxication sauf en cas d'insuffisance rénale avancée. Cette disparition est pour HAMBURGER (14) une preuve supplémentaire de la toxicité de la phénacétine.

- On retrouve enfin une sulfhémoglobinémie et une méthémoglobinémie très variable suivant les malades.

c) Signes radiologiques

L'urographie intraveineuse, avec prise de tomographies, montre des signes de néphrite chronique interstitielle, mais la seule radiologie reste insuffisante pour déterminer l'origine toxique des lésions.

Le cliché sans préparation peut montrer une réduction globale du volume des reins, rendant compte d'une sclérose rétractile, bilatérale et asymétrique le plus souvent. Il existe parfois des images lithiasiques pouvant aller jusqu'à la néphrocalcinose. Il peut s'agir de lithiases proprement dites ou de lésions de nécrose papillaire calcifiées. Le signe radiologique fondamental, à rechercher sur les tomographies est en effet la nécrose ischémique des papilles.

Cette nécrose peut ne toucher que la partie centrale et apicale de la pyramide de Malpighi, réalisant ainsi des images en pinces de crabe, en couronne (anneau - ring shadow) ou en massue (cavité ronde). Ces 3 stades correspondent chronologiquement à la formation, à l'isolement, puis à l'élimination du séquestre papillaire. Dans d'autres cas, la papille sera détruite dans son intégralité et on parlera alors de nécrose papillaire totale (57).

En fait, des images moins typiques d'un flou caliciel, d'anomalies dans la disposition du pyelogramme, d'un rein "bosselé" peuvent également être rencontrées (29).

Nous insisterons sur 2 faits :

- il n'y a pas d'image radiologique pathognomonique de néphropathie interstitielle chronique par abus d'antalgiques. Notamment le diagnostic différentiel est impossible avec la pyelonéphrite chronique infectieuse. Mais ce signe négatif est en soi évocateur pour le néphrologue : toute image radiologique de nécrose papillaire ou toute image atypique, découverte en dehors d'un contexte infectieux, diabétique ou goutteux doit faire suspecter la possibilité de toxicomanie aux analgésiques.

- en dépit d'une fréquence particulièrement élevée de nécrose papillaire dans le cadre de la néphropathie aux analgésiques, une pyelogramme normal n'élimine pas le diagnostic : 42 % des 351 malades de WILSON (100),54 % des malades d'OOSTERLINK (74) présentaient une U.I.V. tout à fait normale.

Une urétéropyelographie rétrograde a pu être pratiquée par quelques auteurs (15) mais reste un examen extrêmement périlleux.

d) Anatomie pathologique

L'évolution des lèsions histologiques a été particulièrement bien décrite pas GAULT et Coll. en microcopie optique et électronique, sur 32 patients abusant d'analgésiques (33).

Ces auteurs établissent une corrélation entre lèsions anatomiques et clearance de la créatinine.

Ils constatent dans un premier groupe de patients dont la clearance de la créatinine est normale que les premières modifications apparaissent au niveau de la médullaire : dégénérescence et applatissement des cellules épithéliales des anses de HENLE, épaississement des membranes basales tubulaires, et surtout augmentation du collagène du tissu interstitiel, entrainant une fibrose de ce tissu. BURRY (12) qui aboutit à des constatations analogues insiste sur l'absence de dilatation tubulaire et de l'aspect pseudothyroïdien habituellement rencontrés dans les néphropathies intestitielles, absences qui avec la discrétion de l'infiltration cellulaire seraient pour cet auteur pathognomoniques de l'intoxication.

Lorsque la clearance de la créatinine commence à être perturbée, c'est qu'il existe à la fois une atteinte corticale et médullaire. Alors qu'au premier stade, le cortex était intact , il existe cette fois une fibrose périglomérullaire, les glomérules plus ou moins atrophiés étant entourés, au sein des plages de fibrose d'une capsule de BOWMANN épaissie et scléreuse. L'infiltration cellulaire est toujours aussi pauvre, faite de fibroblastes, d'histiocytes et de quelques plasmocytes. Dans la médullaire, les lèsions, qui ont débuté au sommet de la papille, s'étendent progressivement à toute la pyramide, comme l'a décrit BURRY.

Enfin, à un stade à la clearance de la créatinine très diminuée, on observe une extension générale des lèsions, correspondant généralement à la nécrose papillaire totale. Macroscopiquement, les lèsions sont différentes suivant l'âge de la nécrose: papilles gris-jaunâtres, molles et friables, nettement séparées du tissu avoisinant lors d'une nécrose récente ; papilles gris-jaunes constituées de tissus denses, faisant saillie dans le calice ; parfois, présence de cavités résiduelles lorsque le tissu nécrosé a été éliminé, ces lèsions se retrouvant lors d'une nécrose ancienne.

Microscopiquement, la lumière des tubules est très rétrécie par un épaississement considérable des basales, qui contiennent des inclusions lipidiques. Plusieurs auteurs (39) (94) signalent la présence dans les cellules épithé-

liales des tubules, d'un pigment brun (lipofuschine ou hémosidérine) qui serait pathognomonique de la néphropathie.

Il existe, à la jonction du cortex et de la médullaire de nombreux capillaires néoformés et un infiltrat cellulaire inflammatoire dans lequel la proportion de lymphocytes serait importante.

Dans la corticale cohabitent des zones de fibrose péritubulaire, interstitielle et périglomérulaire, et des zônes saines aux glomérules hypertrophiés, situées dans les colonnes de Bertin qui ne sont atteintes que très tardivement par le processus de nécrose lequel est limité par les artères arciformes.

Nous concluerons avec GAULT (33) pour dire que la lèsion initiale de la néphropathie est donc une augmentation considérable du collagène interstitiel de la médullaire, qui serait responsable, ajoute KINCAID-SMITH, de phénomènes de compression au niveau des vaisseaux et des tubes (47). Cet auteur avec ABRAHAMS (1) et GAULT (32) signale en effet une atteinte considérable des vasa recta dont les parois très remaniées sont le siège d'agrégats plaquettaires. Ces phénomènes mécaniques seraient à l'origine de l'extension des lèsions par insuffisance vasculaire de la papille, une véritable nécrose ne se réalisant qu'en fin d'évolution. Nous verrons dans la pathogénie que d'autres phénomènes peuvent également concourir à cette insuffisance vasculaire. L'étude anatomique montre en tout cas, comme le dit FRIES (29) que le terme de "nécrose" est abusif pour désigner les lèsions apparaissant au début de la maladie, et qu'il serait préférable de parler à ce stade de "fibrose" ou de "sclérose" papillaire, en ne réservant le terme de nécrose qu'à la phase ultime où tous les éléments papillaires sont détruits.

IV) - EVOLUTION - PRONOSTIC

En cas de poursuite de l'intoxication, l'évolution est sévère et le pronostic très sombre. L'évolution naturelle se fait vers l'insuffisance rénale majeure, parfois hatée par une intervention chirurgicale, des complications digestives ou infectieuses, ou la survenue d'une nécrose papillaire. Celle-ci sera parfois longtemps latente, révélée par l'urographie. Ailleurs, se produiront des crises de coliques néphrétiques, ou des épisodes de pyelonéphrite aigüe, avec élimination d'un fragment de papille nécrosée et partiellement calcifiée . D'autres fois, la nécrose pourra se manifester par un épisode suraigu avec hyperthermie, insuffisance rénale brutalement aggravée, pyurie, septicémie, coma et décès rapide malgré la réanimation (41).

Si l'intoxication est arrêtée, que ce soit à la suite d'une décision individuelle du malade, d'un changement dans le mode de prescription ou de distribution du produit, le pronostic dépend largement du degré d'insuffisance rénale. On constate fréquemment une amélioration ou une stabilisation de la fonction rénale, ce dont on peut d'ailleurs tirer argument en faveur du rôle des analgésiques dans la génèse de la néphropathie [PEARSON (76), SAKER (84), STEELE (92), WILSON (100) LAMEIRE (54)] . MURRAY signale que sur 80 malades, 27 sont décédés d'"urémie" et 5 d'accident vasculaire cérébral (65). KINCAID SMITH fait état de 43 patients atteints d'insuffisance rénale sévère suivis sur 36 mois. 15 furent améliorés, 1 stabilisé, 27 s'aggravèrent dont 12 qui poursuivirent l'abus et 6 qui étaient goutteux. 14 malades sont décédés dont 5 d'infarctus myocardique, 3 de septicémie et 2 seulement d'"urémie". Elle en conclue qu'on peut atteindre une survie relativement longue chez ces malades (73,8 % à 5 ans) (48).

V) - TRAITEMENT

Il est avant tout préventif comprenant naturellement comme principale mesure l'éviction complète et définitive de tout analgésique et toute drogue néphrotoxique. Le retrait de la seule phénacétine, bien qu'occasionnant parfois des résultats spectaculaires, est insuffisant, tant qu'on a pas établi avec certitude la nature de(s) l'agent(s) responsable(s).

Certains auteurs estiment, au regard du rôle probablement joué par la deshydratation que les lèsions papillaires pourraient être modifiées ou prévenues par une diurèse abondante (68).

Quant au traitement proprement dit, c'est celui de toute insuffisance rénale lorsque celle-ci est installée. Il comporte donc :

- la prévention des infections urinaires, de la goutte secondaire, de l'hyperphosphatémie,
- le régime restrictif en protides,
- la surveillance du poids,de la pression artérielle, de l'état vasculaire, des imogrammes sanguins et urinaires, de la nuumération formule sanguine,
- l'apport de calcium, de vitamine D ou de ses dérivés et éventuellement de fer, d'acide folique et de gels d'alumine colloïdaux.

Enfin, à la phase terminale de la maladie, se pose le problème de la prise en hémodialyse, et de la transplantation rénale chez les sujets jeunes.

VI) - PATHOGENIE

Comme nous l'a montré l'anatomie pathologique, c'est au niveau de la papille qu'il nous faut rechercher par quel(s) mécanisme(s) précis, la présence de métabolites des analgésiques déclenche-t-elle la lèsion rénale.

Nous ne reviendrons pas sur la nécessité d'une association médicamenteuse pour induire la lèsion rénale, chaque produit pris isolément (aspirine, phénacétine, codéine, caféine) étant nettement moins toxique ou inoffensif pour le rein, sauf dans certaines circonstances très particulières (doses très massives, hydropénie majeure, infection surajoutée).

Il semblerait que le 2 OH phénétidine, responsable de la méthémoglobinémie soit l'élément le plus toxique (19) ce métabolite de la phénacétine étant éliminé en plus grande quantité dans l'urine. La forte concentration urinaire de ce produit serait donc responsable d'une toxicité directe par phénomène de gradient de pression et précipitation au niveau des anses de HENLE (7) - (47). C'est ici que la notion d'association analgésique joue un rôle particulièrement intéressant car les autres médicaments seraient susceptibles de bloquer au moins en partie la dégradation de la phénacétine en paracétamol (95). Nous retrouvons donc là une théorie très proche de celle donnée plus haut pour expliquer la méthémoglobinémie : pour des raisons génétiques de déficit enzymatique plus ou moins complet , la voie de dégradation principale, transformant la phénacétine en paracétamol est saturée plus ou moins rapidement, et ce d'autant plus qu'il existe une compétition avec d'autres médicaments. Cette théorie génétique est étayée par THOMAS (95) qui a montré en étudiant 24 sujets normaux que 4 d'entre eux excrétaient une quantité de 2 OH phénétidine très supérieure à la moyenne du groupe. Cela est d'autant plus important que des arguments sérieux militent en faveur du rôle nocif majeur joué par la 2 OH phénétidine et notamment le fait que le paracétamol, métabolite "naturel" de la phénacétine n'est pas toxique pour le rein et n'induit de méthémoglobinémie qu'à très forte dose (23).

On peut ainsi évoquer une pathogénie mixte, toxique et génétique, la toxicité directe d'un produit pouvant être considérablement potentialisée par des anomalies génétiques dévoilées par un autre composant.

La génétique occupe également une place prépondérante dans la théorie immunologique.

Les lèsions pourraient s'expliquer pour certains (61), (30) par une réaction à immuns complexes : on peut admettre actuellement que des mécanismes immunologiques puissent produire des lèsions tubulaires ou interstitielles ; les dégats anatomiques seraient induits par des dépôts d'autoanticorps anti membrane basale et du complément C_3 (58). Mais au cours d'expériences en immunofluorescence, GAULT (32) n'a trouvé ni Ig G ni C_3 dans le rein des malades.

D'autres expliquent la toxicité directe comme étant le résultat d'une combinaison entre un anticorps et un antigène présent sur la bordure en brosse du tube proximal ou sur la portion basale des cellules des anses de HENLE ou des tubes distaux (58). Enfin, DUBACH, RAAFLAUB (81) et RINGOIR se font entre autres les défenseurs d'une théorie immunologique de type retardé envers la phénacétine. Les arguments en faveur de cette hypothèse ont été bien résumés par RINGOIR (82) :

- présence d'un facteur immunisant : l'analgésique, ou plutôt un de ses métabolites,
- période de latence (assez longue)
- réponse secondaire beaucoup plus forte et plus rapide lorsqu'il y a reprise de l'intoxication après arrêt de l'abus, tout se passant comme s'il existait une mémoire cellulaire,
- des tests cutanés positifs chez certains sujets normaux, négatifs chez les toxicomanes, ce qui pourrait s'expliquer par la baisse de l'immunité cellulaire classiquement rencontrée chez les insuffisants rénaux ou, très éventuellement, par le développement d'une "tolérance" envers l'analgésique,
- un aspect anatomo pathologique évocateur d'une réaction immunologique : l'infiltration cellulaire de la corticale fait penser à la réaction observée lors du rejet d'une allo-greffe rénale.

Ainsi, certains analgésiques (ou un de leurs métabolites), auraient dans un premier temps un effet toxique direct par simple accumulation du produit au niveau de la papille. Dans un deuxième temps, il se produirait une réaction d'immunité cellulaire avec infiltration lymphomonocytaire. Cette théorie pourrait être

rapprochée des réactions à des drogues telles que la méthiciline par exemple.

Pour séduisante qu'elle soit, elle n'élucide pas un certain nombre de questions. Comment expliquer l'absence d'infiltration cellulaire dans la papille, cette infiltration se faisant essentiellement au niveau du cortex ? D'autre part, on peut effectivement être surpris du phénomène de rebond qui se produit à la reprise de l'intoxication ; mais ne peut-on pas penser qu'il s'agit simplement là de la destruction du résidu sain du parenchyme rénal ?

D'autres théories ont été avancées. Nous avons vu plus haut que l'infection ou la restriction hydrique étaient plutôt considérées actuellement comme des circonstances aggravantes que comme des mécanismes pathogéniques vrais. On a pu par ailleurs invoquer l'action méthémoglobinisante de la phénacétine qui, agissant soit par dépôt tubulaire d'hémosidérine, soit en créant une hypoxie médullaire (82) expliquerait les lèsions rénales. La présence de contaminants de la phénacétine a pu être mise en cause par le passé (SCHNITZER - 85). NANRA suggère que l'ischémie médullaire pourrait résulter d'une déplétion en prostaglandines secondaire à la prise d'analgésiques. Le mécanisme d'action des anti-imflammatoires non stéroïdiens serait en effet expliqué par l'inhibition de la synthèse des prostaglandines. Or la prostablandine E_2 est un puissant vasodilatateur, normalement présent à de hautes concentrations dans la médullaire. Son absence serait un facteur supplémentaire d'ischémie papillaire. Le même auteur insiste sur l'importance à ses yeux fondamentale de la déshydratation (68).

Au total, la toxicité directe des analgésiques contenant de la phénacétine nous paraît être un fait tangible. Mais ce mécanisme n'est probablement pas pur et seul en cause : des processus génétiques, auxquels s'ajoutent des facteurs infectieux et des conditions d'hydratation pourraient être à l'origine de l'hétérogénéité de l'affection. Il reste à démontrer si ces processus interviennent au niveau du métabolisme des médicaments ou sont responsables des réactions immunitaires.

CONCLUSION

Au terme de cette étude, nous ferons la synthèse des principaux faits admis par la plupart des auteurs.

- les accidents rénaux observés ne surviennent qu'en cas de prise chronique et prolongée d'associations médicamenteuses à visée antalgique dont la caractéristique commune a été de contenir de la phénacétine.

- l'abus d'analgésique n'est pas, tant s'en faut, suivi à 100% d'une néphropathie, le rôle des facteurs individuels étant considérable, notamment
- le sexe féminin
- un terrain psychiatrique
- une tendance à la toxicomanie éthylotabagique ou médicamenteuse (laxatifs)
- un état d'hydropénie avec insuffisance de boisson
- les infections urinaires

sont considérés comme conditions favorisantes, aggravantes sinon nécessaires à l'apparition de la néphropathie. A ces facteurs extrinsèques s'ajoute vraissemblablement des différences dans le métabolisme des toxiques, en rapport avec des anomalies génétiques.

C'est au niveau de la papille que se trouve la lèsion initiale, l'augmentation du collagène du tissu interstitiel entrainant une ischémie papillaire.

Mais de nombreux points restent dans l'ombre, le centre de la polémique se déplaçant de plus en plus, de l'existence même de la maladie vers les problèmes de pathogénie. Ceux-ci ouvrent d'ailleurs aux fondamentalistes des perspectives de recherche tout à fait passionnantes. Lorsqu'on observe un effet la pathogénie de la néphropathie et le terrain sur lequel elle se développe, on ne peut s'empêcher de faire certains rapprochements, toute proportion gardée, d'une part avec la maladie ulcéreuse ou la maladie asthmatique, d'autre part avec l'intoxication éthylique.

Pour intéressants qu'ils soient, les problèmes d'expérimentation et de physiopathologie ne doivent pas occulter l'aspect à notre sens fondamental du problème : maladie du 20ème siècle, maladie du mal de vivre s'il en est, la néphropathie aux analgésiques nous amène à nous interroger sur le mode de vie de

nos malades, sur la fonction sociale du médicament et du médecin.

2ème PARTIE

Le Problème en France

LE PROBLEME EN FRANCE

Dès 1966, QUENEL et Coll. (37), dans un des tous premiers articles consacrés en France à la néphropathie aux analgésiques, concluaient ainsi : "Il serait souhaitable qu'une étude d'ensemble soit faite en France sur la consommation des analgésiques à base de phénacétine et sur la fréquence des accidents rénaux susceptibles de leur être imputés".

C'est ce que nous avons tenté de réaliser dans cette seconde partie où nous étudierons successivement :

- les caractéristiques des médicaments utilisés dans la pharmacopée française,
- la consommation d'analgésiques contenant de la phénacétine en France,
- un essai d'étude de la fréquence de la néphropathie et de ses éventuelles particularités à partir d'une étude régionale,
- un essai d'évaluation du coût de cette affection.

Nous concluons par des propositions de modifications dans la distribution et la règlementation concernant ces produits.

CHAPITRE I

Les caractéristiques des médicaments utilisés dans la pharmacopée française

Dans le cadre d'une étude sur la néphropathie chronique par abus d'antalgiques contenant de la phénacétine, il nous a semblé intéressant de réaliser un tableau regroupant les principales caractéristiques de ces médicaments de la pharmacopée française, que les malades ont pu se procurer ces dernières années. (Cf. INFRA)

Pour effectuer ce travail, nous nous sommes tout d'abord adressés, par l'intermédiaire de Monsieur le Professeur Escousse, à la Banque d'Informations Automatisée sur les Médicaments (B.I.A.M.) qui détient sur fichier ordinateur la liste de toutes les spécialités contenant tel ou tel produit de base. Cet organisme nous a donc fourni à la date du 16 Novembre 1977, une liste de 99 présentations différentes, qui a constitué notre base de départ. A l'aide du Livre Vert de l'Office Commercial Pharmaceutique (O.C.P.) et du fichier des spécialités de cet organisme, nous avons pu opérer une première distinction entre les spécialités encore en vente au 1er Janvier 1978 et celles retirées de la vente depuis 5 ans ou dont la formule ne contient plus de phénacétine. Nous avons ajouté à cette liste, Antigrippine* Suppositoires adultes et Néalgyl* comprimés car ils n'y figuraient pas. Nous n'avons éliminé que 5 produits : Kemon*, cachets simples et vitaminés B_1 qui, au moins depuis 1970, ne contiennent plus de phénacétine mais du paraacétanilido-phénétol, complexe chimique voisin, mais qui n'entre pas dans le cadre de notre étude, Supalgex* Suppositoire Adultes dont nous n'avons trouvé trace nulle part, et qui semblent avoir eu une existence très éphémère, à l'instar de la forme enfant, qui apparaît en 1974 et disparaît en 1975, Suppo-fièvre* bébés et enfants qui ne contiennent pas de phénacétine depuis 1970 au moins.

Les résultats chiffrés que nous indiquons au cours de cette étude mêlent produits commercialisés et produits supprimés. Lorsque cela nous a semblé utile, nous signalons, à côté du total, comment se fait la répartition entre les deux types de produits et le pourcentage obtenu au sein de ces groupes.

A l'aide de la liste fournie par la B.I.A.M., nous nous sommes ensuite procuré un échantillon de chaque présentation commercialisée car il nous a paru préférable de travailler sur le produit tel que le malade pouvait

l'acquérir, surtout au niveau de la dose recommandée et des indications, contre-indications et précautions d'emploi. Ces informations sont en effet sensiblement différentes, suivant qu'elles figurent dans le dictionnaire Vidal, sur le livre vert de l'O.C.P., sur la boite ou la notice du médicament.

Grâce à l'aide des deux grossistes répartiteurs de Dijon (O.C.P. et C.E.R.P. de l'Est), et des laboratoires qui ont répondu à notre demande, nous avons pu étudier un exemplaire de chaque spécialité, exception faite toutefois, d'un seul produit qui était théoriquement toujours en vente au 1er Janvier 1978, et dont il nous a été impossible d'obtenir un échantillon malgré des demandes réitérées auprès du laboratoire : il s'agit de Polypirine* des laboratoires Lehning. Faute d'informations contraires, nous avons considéré que ce produit était toujours commercialisé et nous l'avons comptabilisé comme tel dans nos résultats et conclusions.

A propos des dates de retrait du marché, quelques remarques et mises au point s'imposent.

Les médicaments retirés sont désignés dans notre tableau par l'abréviation N.F.P. (ne se fait plus, utilisée par l'O.C.P.) suivie d'une date. Pour la plupart des produits, cette date correspond à celle indiquée sur le fichier O.C.P. des médicaments retirés du marché ; pour quelques autres, elle provient de l'indication du laboratoire fabricant ; pour d'autres enfin, ne parvenant pas à trouver la date de suspension de la fabrication, nous avons indiqué la dernière année où le médicament figure sur le Livre Vert de l'O.C.P. La date indiquée n'a donc qu'une valeur relative, d'environ 6 mois en plus ou en moins puisqu'il s'écoule nécessairement des délais entre les moments où le fabricant cesse la fabrication, celui où il en avise les distributeurs et celui où le pharmacien a complètement épuisé son stock. C'est pour ces raisons que la B.I.A.M. ne peut donner une date exacte de la mise à jour de son fichier. Cet organisme assortit d'ailleurs les informations qu'il délivre de la mise en garde suivante : "Si soigneusement élaborées, sélectionnées et actualisées qu'elles soient, les informations données au médecin ou au pharmacien par le bureau d'informations B.I.A.M., ne peuvent être considérées comme exhaustives et dépendent nécessairement de l'état de la science et de la technique". Néanmoins, sans avoir la certitude absolue d'avoir fait un travail exhaustif, nous pensons nous en être rapproché au maximum.

Il nous a été impossible de nous procurer un échantillon des spécialités retirées du marché ou dont la formule a changé. Les informations portées au tableau sur ces médicaments ont donc été obtenues sur le Livre Vert de l'O.C.P. des années correspondantes. Nous avons en effet préféré travailler sur cet ouvrage car, à la différence du dictionnaire Vidal, il regroupe l'ensemble des spécialités, ce qui les place toutes sur un même plan. Il est, par ailleurs, l'ouvrage de référence du pharmacien d'officine qui le consulte pour y puiser des renseignements au niveau des indications, contre-indications, composition, etc...

1ère colonne

Nous y avons indiqué le nom de la spécialité, le nom du laboratoire entre parenthèse, et la date de retrait du marché éventuelle. Nous avons retenu le nom le plus simple, c'est-à-dire que nous avons supprimé dans la dénomination du médicament tout rappel sur un composant (.....à l'amidopyrine, à la Vitamine C, caféiné, etc...), tout rappel du nom du laboratoire (Antigrippine* Midy) puisque nous indiquons celui-ci, ou toute notion de formule médicamenteuse (Defebryl* comprimés, Suppositoires, etc...) celle-ci étant également signalée dans une colonne spécifique. Des exceptions toutefois pour cachets Genneau*, cachets du Dr Faivre*, cachets du Dr Flamand*, comprimés Famel*, car il n'est pas possible de les désigner autrement, ainsi que pour Thermalgine Vitamine C* et Kalmine* à l'amidopyrine pour éviter toute confusion avec des produits du même nom sans phénacétine (Thermalgine* Bismuthée, Kalmine sans amidopyrine).

Nous avons dénombré un total de 76 spécialités de nom différent dont 52 sont commercialisées. Elles sont produites par 57 laboratoires différents (38 pour les produites toujours en vente). Parmi ceux-ci, 31 ne produisent qu'une spécialité, 4 en produisent 2, 2 en produisent 3 (Bayer et Substancia), 1 en produit 4 (Sarbach). La commercialisation de la phénacétine n'est donc pas l'apanage d'une seule catégorie de laboratoires puisqu'on trouve aussi bien dans cette liste de petites entreprises ne produisant que 2 ou 3 spécialités mineures que de grands noms de l'industrie pharmaceutique française et étrangère. En Février 1966, on dénombrait 96 spécialités contenant de la phénacétine (liste publiée ci-contre, relevée dans l'article de Crosnier et Jungers). 28 de ces produits sont toujours en vente, 30 ont été créés depuis.

68, soit 70 % ont été retirés du marché.

2ème colonne

Nous y avons porté la présentation et le conditionnement du médicament. Si nous avons vu qu'il existait 76 spécialités de nom différent, on dénombre 96 présentations différentes de ces spécialités (66 + 30) et 115 conditionnements (80 + 35).

On y dénombre 25 présentations sous forme de cachets (14 + 11), 1 sous forme de capsule, 28 (21 + 7) comprimés, 10 (6 + 4) comprimés dragéifiés, et 4 (3 + 1) dragées ; 4 (3 + 1) médicaments sont vendus sous forme de gélules.

Au total, 72 sur 96, soit 75 % des présentations sont à administration orale. Le pourcentage est de 72 % pour les présentations commercialisées.

On dénombre en outre, 19 formes "suppositoires adultes" (15 + 4) et 5 (3 + 2) "suppositoires enfants", soit 25 % des présentations qui sont à administration rectale (28 % pour les présentations toujours en vente).

La quantité d'unités par boite est très variable, allant de 2 cachets à des boites de 100 comprimés pour Calm-Asmine* ou Sanalgine*. En fait, ces présentations extrêmes, si elles existent, sont relativement difficiles à obtenir et les boites sont le plus souvent de 20 à 30 comprimés ou cachets, et de 6 à 8 suppositoires.

3ème et 5ème colonne

Nous y avons indiqué le prix de la présentation et déduit le prix d'une semaine de traitement.

Le produit le plus cher à l'achat est la boite de 100 comprimés de Sanalgine* (18F 30), le moins cher étant les 2 cachets Genneau* à 1F 80. En fait, ces produits sont au contraire bon marché pour Sanalgine* et onéreux pour les cachets Genneau* sur une semaine de traitement.

La semaine de phénacétine la moins chère est obtenue avec Amphotonyl* à 2F 14. Il est vrai que ce médicament ne contient que 0,050g de phénacétine. Les suppositoires de Défébryl* sont, eux, les plus onéreux : 24F 28 pour une semaine. La dose de phénacétine n'y est pourtant que de 0,050g mais on y a

ajouté beaucoup d'aspirine et de quinine. Les suppositoires sont d'ailleurs globalement nettement plus cher que les comprimés ou les cachets.

En fait, les différences de prix entre produits de même composition sont peu importantes, sauf lorsqu'un laboratoire y ajoute tel ou tel composé dont il a l'exclusivité. Dans ce cas, le prix du médicament se voit très modifié. Globalement, la semaine de traitement avec la plupart des produits se situe dans une fourchette allant de 5 à 15F. Le prix des médicaments n'a donc pas un effet dissuasif, même pour les produits non remboursés par la Sécurité Sociale.

Ces conclusions ne concernent que les produits commercialisés au 1er Janvier 1978 et les prix portés sont arrêtés au 7 Décembre 1977. Nous avons choisi comme dose recommandée pour calculer le prix d'une semaine de traitement, la dose intermédiaire entre les 2 extrêmes indiqués par le fabricant (3 lorsque'on indique 2 à 4) et nous avons pris la dose maximum lorsqu'il n'y avait qu'un écart de 1 entre dose maximum et dose minimum.

A titre indicatif, nous avons signalé les prix des spécialités classées "N.F.P." en retenant le prix indiqué sur le dernier Livre Vert de l'O.C.P. où le médicament figure encore.

Nous n'avons pu calculer le prix d'une semaine de traitement que pour les spécialités dont le nom figure au Vidal, où nous avons pu trouver la dose recommandée, car cette indication ne figure pas sur le Livre Vert de l'O.C.P.

4ème et 6ème colonne

La dose recommandée que nous avons portée est celle indiquée sur la présentation ou sur la notice. Elle correspond en général à la dose indiquée sur le Vidal. Elle varie de 1 à 9 unités.

La dose de phénacétine par unité varie, elle, dans un rapport de 1 à 10 (0,500 pour les suppositoires de Véganine* à 0,050 pour plusieurs autres produits et même à 0,010 pour les comprimés de Défébryl* (N.F.P.).

Le rapprochement de ces deux colonnes permet d'avoir une idée de la quantité de phénacétine recommandée pour 24 heures. Si la dose de nombreux produits reste inférieure à 0,500g (ce qui fait tout de même absorber 1,285 Kg

en un an en cas de prise quotidienne, et 1,8 Kg en 3 ans si l'on en prend 10 jours par mois, quantités suffisantes à l'apparition d'une néphropathie chez des sujets prédisposés), les produits recommandant des doses supérieures à 1g ne sont pas exceptionnels. On arrive par exemple, à des doses de 1,600g par 24 heures pour Névral* suppositoires, 1,500g pour Véganine* comprimés et suppositoires, et 1,400g pour les cachets d'Antigrippine*.

7ème colonne

Nous y avons indiqué la dose des autres composants des préparations tels qu'ils étaient indiqués sur la notice ou sur la boite. La seule modification que nous ayons apportée a été de noter "Aspirine" lorsqu'il était inscrit "acide acéthyl-salicylique". Pour les autres produits, nous avons respecté la dénomination du fabricant. Nous indiquons donc pour chaque substance, la dénomination commune internationale lorsqu'elle existe, à côté des autres dénominations rencontrées. Nous n'avons indiqué l'excipient que lorsqu'il était clairement formulé et qu'il pouvait avoir une activité propre: (Calcium, Magnésium, etc...).

L'aspirine est retrouvée 24 fois (21 + 3) soit dans 25 % (32 %) de l'ensemble des spécialités. Les doses varient de 0,600g pour les cachets Gandol* à 0,080g pour les dragées Hémagène Tailleur*.

La phénazone (ou antipyrine ou analgésine) et la propiphénazone sont présents dans 10 médicaments (6 + 4) soit 10 % allant, pour les produits en vente, de 0,400g pour les comprimés de Calm-Asmine* à 0,0975g pour les cachets de Théospirine*.

L'amidopyrine (ou Aminophénazone ou pyramidon) entre dans la composition de 45 spécialités (23 + 12) soit 47 % du total et seulement 35 % des produits commercialisés. Cette différence assez importance s'explique par le fait que de nombreux produits ont été retirés ou ont supprimé l'amidopyrine de leur composition lorsque cette substance est passée au tableau C.

L'acétanilide et la méthylacétanilide (exalgine) sont retrouvées 13 fois (12 + 1) mais les 4 présentations du Salgydal* en représentent 8 puisqu'elles contiennent chacune les deux produits.

La théine et surtout la caféine sont les produits les plus fréquemment associés à la phénacétine. Si la théine n'est retrouvée qu'une fois, la caféine entre dans la composition de 66 spécialités (47 + 19) soit un pourcentage de 69 % et de 71 % pour les produits actuellement en vente. Les doses varient de 0,134 pour les suppositoires de Sanalgine* à 0,010 pour plusieurs autres préparations.

La codéine 19 fois (15 + 4), la codéthyline 12 fois, la thébaine 1 fois, la pholcodine 1 fois, et d'autres dérivés opiacées 3 fois, sont associés à la phénacétine dans 33 médicaments, la Lamaline* (cachets et gélules) et la Gélumaline* contenant chacune 2 de ces dérivés. Cela correspond à un pourcentage de 34 % (40 % pour les produits commercialisés).

La quinine (ethylcarbonate, sulfate, bromhydrate, salicylate) est retrouvée 27 fois (15 + 12) dans 25 médicaments (Céquinyl* et Analgénine* en contiennent 2 sortes) soit un pourcentage de 26 % (22 %). Le quinquina en poudre est présent 5 fois (4 + 1).

Les barbituriques (Phénobarbital, Amobarbital, Barbital) existent dans 11 préparations (10 + 1) soit 11 %.

La théobromine est présente dans 8 spécialités (4 + 4) soit 8 %.

On retrouve également la Belladone (8 fois), la Mépyramine (3 fois) le Paracétamol (2 fois), la Crésotamide (Méthyl salycilamide) et Salicylamide (6 fois).

Enfin, les différentes vitamines se répartissent de la façon suivante : Vitamine B_1 (Thiamine) : 6 fois, Vitamine B_2 (Riboflavine) : 1 fois, Vitamine B_6 (Pyridoxine) : 13 fois, Vitamine PP (Nicotinamide) : 3 fois, Vitamine C (acide ascorbique) : 13 fois (10 + 3) soit un pourcentage de 15 % pour les produits actuellement en vente.

En France, pour les produits commercialisés au 1er Janvier 1978, les associations les plus fréquentes se font donc avec, dans l'ordre, la caféine, les opiacés (codéine et codéthyline surtout), l'amidopyrine et l'aspirine.

8ème colonne

Nous pensions au départ que les produits étaient ou non au tableau C et que la classification serait relativement facile. Elle s'avère en fait plus compliquée car il existe plusieurs catégories de produits non ins-

crits à un tableau quelconque. De plus, le fait de figurer ou non à un tableau n'entraîne pas, comme nous le croyions, le remboursement par la Sécurité Sociale.

Nous avons donc utilisé les sigles suivants :

- "C" pour les produits inscrits au tableau C, suivi de "S S" lorsqu'ils sont remboursés par la Sécurité Sociales et "non remb. S S" lorsqu'ils ne le sont pas ;

- "O" suivi de "S S" pour les produits non inscrits au tableau C mais remboursés par la Sécurité Sociale ;

- N.R. les produits inscrits à aucun tableau, et non remboursés par la Sécurité Sociales. Ces spécialités ne peuvent faire l'objet d'une publicité directe ;

- G.P. désigne les spécialités à visa Grand Public pouvant faire l'objet d'une publicité directe (Arrêté n° 24822). Ces produits ne sont jamais remboursés par la Sécurité Sociale.

Un grand nombre de ces spécialités qui contenaient de l'amidopyrine sont passés récemment au tableau C, ce qui explique le pourcentage relativement élevé des produits classés "C" par rapport à ce qu'il pouvait être ces dernières années.

Enfin, dans la même colonne, nous avons indiqué par "V" si le produit figure ou non au dictionnaire Vidal 77 (ou des années de suppression pour les produits classés NFP).

Pour les spécialités toujours en vente :

- 34 conditionnements sont inscrits au tableau C soit 42 %
- 24 sont remboursés par la Sécurité Sociale, 10 ne le sont pas (le doute subsiste pour Algiphène* : l'échantillon obtenu par le laboratoire ne fait pas état d'un passage au tableau C alors que le produit contient de l'amidopyrine. Nous l'avons comptabilisé comme "C" non remboursé S S car c'est l'hypothèse la plus probable

- 7 conditionnements sont classés "N.R." soit 9 %
-20 conditionnements sont classés "O-S S" soit 25 %
-19 conditionnements sont classés "G.P." soit 24 %.

En tout, 67 % sont remboursés par la Sécurité Sociale (le calcul a été fait sur la base de 80 conditionnements car certains conditionnements d'une même

présentation sont classés différemment.)

En ce qui concerne les spécialités retirées (35 conditionnements), 3 sont classés "C" et remboursés par la Sécurité Sociale, soit 9 %, 12 sont classés "O - S S", soit 34 %, 6 sont classés "N.R.", soit 17 %, 14 sont classés "G.P.", soit 40 %.

On voit ainsi que le passage de l'amidopyrine au tableau C a considérablement modifié les proportions entre les différentes catégories de médicaments dans le sens d'une suppression, dont le processus n'est pas achevé, de certaines spécialités secondaires qui ne sont plus rentables à partir du moment où on limite l'automédication. Par l'intermédiaire de l'amidopyrine, à laquelle elle est fréquemment associée, la phénacétine voit sa consommation plus rigoureusement contrôlée.

Par ailleurs, un total de 50 spécialités figurent au Vidal, 38 sur 66 (57 %) pour les produits commercialisés, et 12 sur 30 pour les produits retirés (40 %).

9ème colonne

Nous y avons porté les indications thérapeutiques des différentes spécialités, telles qu'elles étaient signalées sur la notice ou sur la boite même, lorsque la notice était absente. Lorsque nous n'avons pas pu nous procurer l'échantillon correspondant, nous avons noté les indications portées sur le Livre Vert de l'O.C.P. ; parfois, il n'a pas à proprement parler d'indication, seules les propriétés du produit étant notifiées (analgésique, antipyrétique, antigrippal, antirhumastimal).

Toutes les sortes de douleurs sont indiquées, les plus fréquemment signalées étant les céphalées et migraines, les névralgies, les odontalgies, les lombalgies et douleurs rhumatismales et les dysménorrhées. De fait, il s'agit ici des syndromes douloureux les plus fréquents en pathologie quotidienne, et les laboratoires s'y adaptent fort bien. Nombreux sont ceux qui font même l'effort d'employer une appellation populaire pour désigner telle ou telle douleur : on parlera ainsi de "tranchées utérines", d'"époques douloureuses", de "douleurs d'âge critique", de "douleurs périodiques", de "maux de tête", de "maux de dents", voire, sans rire, de "maux de reins".

Le second grand type d'indications est représenté par les épisodes infectieux saisonniers, qu'ils soient désignés sous le nom d'"état

grippal", de "coryza", de "refroidissement", de "courbatures", de "fièvre"...

En fait, il y aurait peu de remarques à faire sur les indications des produits contenant de la phénacétine si un grand nombre d'entre eux n'étaient indiqués dans des affections chroniques ou récidivantes. Il nous semble en effet pour le moins paradoxal de conseiller d'un côté, d'"éviter tout emploi régulier ou prolongé de ce médicament", et de l'autre, de l'indiquer dans des affections telles que les règles douloureuses, si l'on sait que prendre 10 jours par mois 1 gramme de phénacétine pendant 10 ans peut entraîner une néphropathie. Et cette indication n'est pas une exception : sur 66 spécialités actuellement en vente, elle figure 33 fois soit dans 50 % des cas.

Mais les règles douloureuses ne représentent pas la seule indication d'utilisation de la phénacétine de façon continue : elle est également indiquée dans les "insomnies", les "rhumatismes chroniques", les "douleurs chroniques", les "rhinites chroniques" et autres affections ORL chroniques, la "polyarthrite chronique". Il nous semble que ces indications ne peuvent que favoriser une toxicomanie car si le médicament parvient à soulager le malade, la petite phrase de précaution d'emploi pèsera bien peu dans la balance.

En revanche, un analgésique contenant de la phénacétine nous paraît pouvoir être indiqué et prescrit sans problème dans tout épisode grippal ou douloureux à condition que celui-ci ne soit pas susceptible de se reproduire fréquemment ou de passer à la chronicité. 10 produits seulement sur 66 répondent à ces critères (soit 15 %).

10ème colonne

Nous y avons signalé les contre-indications et précautions d'emploi portées sur la notice, sur la boite, ou dans le Livre Vert de l'O.C.P. pour les produits qui ne sont plus commercialisés.

La plupart des fabricants signalent les principales contre-indications et précautions d'emploi sur la boite ou le tube, et les détaillent dans la notice en conseillant de s'y reporter. 6 produits n'avaient pas de notice, 3 inscrivaient les précautions sur la boite mais ne les rappelaient pas dans la notice. Toutes les spécialités actuellement en vente portent au moins une précaution d'emploi, quelle qu'elle soit. En ce qui concerne les spécialités retirées du marché, cela est loin d'être le cas, du moins au niveau du

Livre Vert de l'O.C.P. (Cf. infra).

Nous avons désigné par 1 la précaution "ne pas donner aux enfants", "ne pas administrer aux enfants", "réservé aux adultes", ou encore, "n'administrer aux enfants que sur prescription médicale". Lorsqu'il y avait une précision sur l'âge, nous l'avons indiqué entre parenthèses. Pour certains produits, cette précision est formulée moins nettement : par exemple, plusieurs spécialités sont intitulées "suppositoires adultes" ou "cachets adultes" et donc implicitement contre-indiquées chez l'enfant.

2 désigne les précautions d'emploi en repport avec la présence de phénacétine. Elle est formulée le plus souvent ainsi : "éviter tout emploi prolongé ou régulier de ce médicament. A n'utiliser que sous surveillance médicale en cas de dysfonctionnement rénal".

3 signifie "ne pas dépasser la dose prescrite". Elle figure obligatoirement sur tous les produits du tableau C où elle est surmontée d'un cadre vert.

4 est utilisée pour "l'attention est rappelée, notamment chez les conducteurs de véhicules et les utilisateurs de machines sur les risques de somnolence attachés à l'emploi de ce médicament".

5 signifie : l'absorption d'alcool pendant le traitement est fortement déconseillée. Ces deux dernières précautions se trouvent (rarement) sur certains produits contenant des barbituriques ou substances hypnotique.

6 est mise pour : "en cas d'ulcère gastroduodénal, de traitement anticoagulant associé, de traitement prolongé, de traitement à forte dose, il est recommandé de consulter votre médecin". Il s'agit de la précaution d'emploi portée systématiquement sur tous les produits contenant de l'aspirine.

7 désigne les précautions d'emploi liées à la présence d'amidopyrine : "en cas d'administration prolongée, surveiller la formule sanguine. A éviter en cas d'agranulocytose antérieure". Elle est très rarement signalée, même dans le Livre Vert de l'O.C.P. En revanche, il existe dans le Vidal 77, un passage très long mettant en garde les médecins sur les dangers de l'amidopyrine, et ce pour tous les médicaments qui en contiennent.

Enfin, nous avons signalé explicitement toutes les autres précautions, conseils ou contre-indications qui n'entraient pas dans ces 7 catégories.

La précaution d'emploi 2 appelle plusieurs remarques qui nous permettront de conclure. Nous avons vu que la formulation désignée plus haut était la plus fréquente. Parfois, celle-ci est différente : "à n'utiliser que sous surveillance médicale, en cas de dysfonctionnement rénal ou d'utilisation prolongée", "voir le médecin traitant en cas d'emploi régulier". Dans le Livre Vert de l'O.C.P., il est conseillé : "éviter tout emploi prolongé de ce médicament (présence de phénacétine). A n'utiliser que sous surveillance médicale en cas de dysfonctionnement rénal". Cette précaution n'est portée à peu près systématiquement que depuis 1974. Auparavant, elle n'existait que de façon très épisodique. C'est pour cette raison qu'on trouvera dans nos tableaux, plusieurs produits classés "NFP" sans aucune précaution ou contre-indication. Cela est d'autant plus étonnant que pour un même produit, les précautions se rapportant à la présence de phénacétine sont signalées dans le Vidal dès 1971 et absentes du Livre Vert en 1973.

Nous avons donc, devant la multiplicité des formulations signalé un 2 lorsque deux idées étaient présentes ensembles : d'une part, celle d'éviter tout emploi prolongé ou continu du produit, et d'autre part, celle d'éviter ce médicament en cas de dysfonctionnement rénal. Au total, sur 66 spécialités actuellement en vente, seules 5 (Algiphène*, cachets Genneau*, comprimés Rigollot*, Suppofièvres* et Tonifébryl*) n'indiquent pas réellement ces deux précautions.

Toutefois, en ce qui concerne Algiphène*, Suppofièvres* et Tonifébryl*, il est clairement conseillé d'éviter un emploi prolongé ou régulier ou de consulter un médecin si on le fait. En fait, seuls les cachets Genneau* où il est simplement conseillé de ne pas dépasser la dose prescrite, et les comprimés Rigollot qui signalent de ne pas dépasser 8 comprimés par jour, sont réellement carents en matière de précautions d'emploi concernant la phénacétine. Ils contiennent tous deux 0,150g de phénacétine mais deux faits atténuent leur danger réel. Il s'agit d'abord de produits dont la diffusion est très restreinte , et ce d'autant plus que les cachets Genneau* contenant de l'amidopyrine, viennent de passer au tableau C sans obtenir (pour l'instant?) de visa de remboursement par la Sécurité Sociale. Par ailleurs, les comprimés Rigollot* font partie de la minorité de produits qui n'indiquent pas réellement

d'affection chronique ou régulière pour leur utilisation (encore qu'on pourrait discuter sur "rhinite" ou "rhume des foins"). Peut-être est-ce pour cette raison que le fabricant n'a pas jugé bon d'y porter les précautions d'emploi classiques.

Ainsi, formellement, le malade est à peu près mis en garde contre les dangers de la phénacétine. Disons plutôt qu'à ce niveau, tous les analgésiques concurrents sont pratiquement placés à égalité ; car on peut s'interroger sur l'efficacité de cette mise en garde. D'abord au niveau de la formulation même. Si conseiller d'"éviter tout emploi régulier ou prolongé du médicament" nous paraît correct, en revanche, "à n'utiliser que sous surveillance médicale en cas de dysfonctionnement rénal" nous semble à plus d'un titre contestable. D'abord, le terme de "dysfonctionnement rénal" n'est pas nécessairement compris. Pourquoi utiliser des termes du langage courant au niveau des indications et une terminologie "scientifique" en ce qui concerne les contre-indications et précautions d'emploi ? Ensuite, la notion de "surveillance médicale" est assez floue, sous entendant l'idée qu'on peut, malgré, une anomalie fonctionnelle rénale, absorber de la phénacétine, ce qui nous paraît en tout état de cause, guère recommandable. Surtout, en évoquant la sphère rénale, on occulte le fait fondamental qu'une association antalgique peut, à elle seule, et sans lèsion sous-jacente, induire une maladie rénale. On refuse donc d'informer l'utilisateur sur les dangers réels de l'emploi prolongé du produit. Cette attitude, que seuls des intérêts commerciaux peuvent expliquer est à rapprocher de toute une série de comportements qui tendent, par non information, ou par sous information, à infantiliser le malade. En l'occurence, l'utilisateur paraît être considéré comme un être mineur, devant éviter d'abuser du médicament qu'il vient d'acheter mais incapable de comprendre les raisons de cette interdiction. De ce fait, celle-ci paraît quelque chose d'extérieur, de mystérieux, et s'il y obéit (car c'est un ordre), ce sera sans comprendre ou parce qu'il est bien connu qu'il ne faut pas abuser des bonnes choses. Et à traitement infantilisant, comportement infantile...

Le Ministère de la Santé a décidé de porter les dangers liés au tabac sur les paquets de cigarettes. Fort bien. Pourquoi une telle mesure ne serait-elle pas étendue aux médicaments ?

Par ailleurs, ces précautions d'emploi ne sont pas toujours signalées de façon évidente : caractères fins, emplacement les rendant pratique-

ment invisibles, ce qui ne favorise guère une lecture de la boite ou de la notice de toute façon très hypothétique.

Signalons enfin que pour la plupart des spécialités, ces précautions ne sont indiquées que depuis quelques années et qu'en conséquence, un malade qui a commencé son intoxication il y a 10 ans, n'a pas au départ et pendant longtemps été mis en garde contre les dangers potentiels de la phénacétine, suspectés depuis plus de 20 ans.

Ce travail montre au total qu'en dépit d'un certain nombre de progrès, la législation française en matière de médicaments, reste carente sur bien des points. D'autres produits auraient pu faire l'objet d'une étude semblable qui montrerait probablement des résultats analogues. Nous proposons, dans notre conclusion, un certain nombres de mesures techniques qui sont, selon nous, dès maintenant applicables en vue de réduire la consommation d'analgésiques contenant de la phénacétine.

LISTE COMMUNIQUEE PAR LA B. I. A. M.

5369 - ACETOPHENE
7293 - ALGIPHENE AMIDOPYRINE
2495 - ALCOCRATINE A L'AMIDOPYRINE SUPPOSITOIRES
2494 - ALCOCRATINE A L'AMIDOPYRINE CACHETS
554 - AMPHOTONYL
5228 - ANALGENINE
7337 - ANERVONE
398 - ANTIGRIPPINE MIDY A LA VITAMINE C SUPPOSITOIRES ENFANTS
397 - ANTIGRIPPINE MIDY A LA VITAMINE C COMPRIMES
395 - ANTIGRIPPINE MIDY A LA VITAMINE C CACHETS
7405 - ASCEINE
1425 - ASPHOGAN MEPYRAMINE VITAMINE C
187 - ATODOL VITAMINES K ET PP
7470 - CACHETS GENNEAU A L'AMIDOPYRINE
2136 - CACHETS DU DOCTEUR FAIVRE
2048 - CACHETS FLAMAND VITAMINE C
1478 - CALM-ASMINE
1207 - CALMOFEBRYL ADULTES ET ENFANTS
4268 - CEFOLINE
3398 - CEQUINYL
2101 - COMPRIMES FAMEL
981 - COMPRAGYL A L'AMIDOPYRINE
1482 - CROIX BLANCHE
1258 - DEFEBRYL COMPRIMES
1257 - DEFEBRYL SUPPOSITOIRES ADULTES
4388 - DOLOPHAN VITAMINE B1 FORT
4387 - DOLOPHAN
3339 - FEROVARINE
112 - FLEXALGIT
7616 - FUOGRIP A LA NORAMIDOPYRINE
2310 - GANDOL
4354 - GELUMALINE
6530 - GRIPOLYPTOL SUPPOSITOIRES ADULTES
6652 - GRIPPONYL
7554 - HEMAGENE TAILLEUR
7557 - KALMINE A L' AMIDOPYRINE SUPPOSITOIRES ADULTES
7556 - KALMINE A L'AMIDOPYRINE GELULES
7555 - KALMINE A L'AMIDOPYRINE CACHETS
7648 - KEMOM CACHETS VITAMINE B1 C
7647 - KEMOM CACHETS SIMPLES

6657 - LAMALINE A L'AMIDOPYRINE GELULES
4323 - LAMALINE A L'AMIDOPYRINE CACHETS
4322 - LAMALINE A L'AMIDOPYRINE SUPPOS.
3507 - LIMITAL A L'AMIDOPYRINE
3340 - MENALGOL
928 - MIRIGA CACHETS
7558 - NEALGYL A L'AMIDOPYRINE
2323 - NEATOL - SUJAL VITAMINE B1 A L'AMIDOPYRINE
736 - NEVRAL SUPPOSITOIRES
735 - NEVRAL COMPRIMES
55 - NEVRACETOL
1747 - NEVROL
2065 - NOPIRINE VICARIO
50 - NOVACETOL
7560 - OZOTHINE SUPPOSITOIRES ENFANTS
7559 - OZOTHINE SUPPOSITOIRES ADULTES
3107 - PHENASPRAL VITAMINE B1 ET PP A LA CODETHYLINE
3106 - PHENASPRAL VITAMINE PP CODETHYLINE
3105 - PHENASPRAL A L'AMIDOPYRINE
4647 - POLYPIRINE
5622 - PROCALGYL PROCAINE VITAMINE B1
7562 - RHUMATISPYRINE VIT B1
1279 - RHUMATISINE A LA SALICYLAMIDE
3176 - RIGOLLOT A LA MEPYRAMINE
1273 - RINUREL
1149 - RINUTAN COMPRIMES
1244 - RUMICINE
5278 - SACADOL
7636 - SALGYDAL A L'AMIDOPYRINE CACHETS
7635 - SALGYDAL A L'AMIDOPYRINE SUPPOSITOIRES ENFANTS
7634 - SALGYDAL A L'AMIDOPYRINE SUPPOSITOIRES ADULTES
7633 - SALGYDAL A L'AMIDOPYRINE CAPSULES
1049 - SANALGINE SUPPOSITOIRES ADULTES
1048 - SANALGINE COMPRIMES
3358 - SANDOL A L'AMIDOPYRINE GELULES
3357 - SANDOL A L'AMIDOPYRINE CACHETS
4905 - SEDASPIR
3500 - SOMALGINE
984 - SPASMO - COMPRAGYL A L'AMIDOPYRINE COMPRIMES
983 - SPASMO - COMPRAGYL A L'AMIDOPYRINE SUPPOSITOIRES
7563 - STOPRAL

(liste communiquée par la B.I.A.M. - suite)

4054 - SUPALGEX ENFANTS
4053 - SUPALGEX ADULTE
7629 - SUPPOFIEVRES BEBES
7628 - SUPPOFIEVRES ENFANTS
7627 - SUPPOFIEVRES ADULTES
4355 - SUPPOMALINE
982 - SUPPO-COMPRALGYL A L'AMIDOPYRINE
1325 - TACET
7564 - THEOSPIRINE A L'AMIDOPYRINE
4350 - THERMALGINE VITAMINE C
4193 - TONIFEBRYL VITAMINE C
7565 - TRICALM
451 - VALFON
6053 - VEGANINE SUPPOSITOIRES ENFANTS
6052 - VEGANINE SUPPOSITOIRES ADULTES
1268 - VEGANINE COMPRIMES
3892 - VERALYDON
6969 - VICEINE CAFEINEE COMPRIMES.

Spécialité Laboratoire	Présentation	Prix en Francs	Dose recom. pour 24h	Prix d'1 sem. de traitement à dose recom.	Dose de Phénacétine / unité en gr.	Tableau	Dose des autres composants en g.	Indications	Contre-indications et precautions d'emploi (signalées par le fabricant)
ACETOPHENE (Manceau) N.F.P. 74	Tube de 12 comprimés	0,95	1 à 5		0,045	N. R. V	Ether acétique de l'acide salicylique 0,450 Caféine 0,025 Phosphate de codéine 0,001	Analgésique - Antipyrétique - Antirhumatismal	1 (moins de 3 ans) 2
AlGIPHENE (Morin Roland)	Boite de 20 cachets adultes	6,30	2 à 3	6,61	0,150	C Non remb. SS	Caféine 0,030 Amidopyrine 0,250 Quinquina rouge 0,070 Carbonate de Ca 0,100	Douleurs - Rhumatismes - Fatigue - Migraines - Fièvre - Courbatures grippales - Sciatiques - Douleurs dentaires - Règles douloureuses	1 (moins de 15ans) Eviter tout emploi régulier et prolongé de ce médicament
AlGOCRATINE (Lancosme)	Boite de 8 cachets Boite de 25 cachets	2,85 4,95	2 à 3	7,48 4,15	0,270	C S S V	Amidopyrine 0,220 Théobromine 0,027	Céphalées - Douleurs nerveuses et musculaires - Névralgies - Douleurs des sciatiques, des lumbagos - Courbatures - Odontalgies - (maux de dents) - Règles douloureuses - Etat grippal	1 (moins de 15ans) 2 3
	Boite de 8 suppositoires	4,50	2 à 3	11,81	0,270	C S S V	Amidopyrine 0,220 Théobromine 0,027	Idem + Migraines	Idem
AMPHOTONYL (Dausse)	Boite de 40 comprimés dragéifiés	2,45	2 à 9	2,14	0,050	O Remb. S S V	Phénobarbital 0,010 Extrait de Belladone 0,002 Extrait d'Aubépine 0,010	Anxiété - Hyper-émotivité - Irritabilité - Spasmes douloureux - insomnies - Dyspepsies nerveuses	1 (moins de 10ans) 2 4 5 + glaucome et hypertrophie prostatique
ANALGENINE (Oberlin) N.F.P. 73	Boite de 14 cachets	1,60			0,300	O S S	Antipyrine 0,300 Caféine 0,050 Quinine bromhydrate 0,050 Quinine sulfate 0,050	Migraines - Sciatiques - Névralgies	
ANERVONE (Moluçon)	Tube de 36 dragées	7,95			0,050 supprimée en 77 par acétylparaaminosalol	G. P.	Extraits mous de muguet 0,020 Aubépine 0,080 Saule blanc 0,080 Jusquiame poudre 0,020 Extrait de thymus 0,0005	Sédatif - Antispasmodique - Régulateur du système nerveux sympathique	2
ANTIGRIPPINE (Midy)	Boite de 12 24 comprimés Boite de 18 cachets	6,00 9,70 8,60	2 à 4 4	8,48 14,14 13,37	0,350 0,350	G. P. G. P.	Crésotamide 0,450 Caféine 0,010 Vit. C 0,050 Phospate de codéine 0,0125	Etats grippaux Courbatures fébriles Refroidissement	2 2
	Boite de 8 suppositoires adultes	7,20	2	12,60	0,300	G. P. V	Crésotamide 0,450 Caféine 0,020 Vit. C 0,100 Phospate de codéine 0,020	Idem	
ANTIGRIPPINE (Midy) N.F.P. 73	Boite de 8 suppositoires enfants	5,45	2 à 3		0,100	G. P. V	Crésotamide 0,250 Codéine phospate 0,006 Caféine 0,005 Acide ascorbique 0,050	Etats grippaux compliqués ou non de manifestations inflammatoires rhino-pharyngées ou trachéobronchiques Courbatures fébriles - Refroidissement - Rhume - Névralgies - Etat fébrile des affections saisonnières de l'enfant	

Spécialité Laboratoire	Présentation	Prix en Francs	Dose recom. pour 24h	Prix d'1 sem. de traitement à dose recom.	Dose de phénacétine / unité en gr.	Tableau	Dose des autres composants en gr.	Indications	Contre-indications et précautions d'emploi (signalées par le fabricant
ASCEINE (Gerda)	Boite de 20 comprimés adultes et enfant	4,I5	I à 6	4,35	0,080	O S S V	Aspirine 0,400 Caféine 0,020	Grippes - Migraines - Névralgies Rhumatismes et ses manifestations douloureuses	2 6
ASPHOGAN (Coopération pharmaceutique française) NFP 77(Ie trim)	Boite de I2 comprimés dragéifiés	4,70	2 à 4	8,22	0,500	O S S V	Vitamine C 0,I00 Caféine 0,020 Noramydopyrine 0,200 Mepyramine maléate 0,040 Quinine sulfate 0,025	Analgésique antipyretique - Antigrippal - Coryza - Etat grippal - Rhume des foins - courbatures	2
ATODOL (Lobica)	Boite de 20 cachets	5,95	2 à 4	6,24	0,I00	C S S V	Aspirine 0,300 Cinchophène 0,I50 Soufre 0,050 Nicotinamide 0,020 Mena dione bisulfitique 0,00I	Manifestations articulaires Rhumatismes - Sciatiques Algies diverses	I (moins de I5 ans) 2 3 6
CACHETS DU DR. FAIVRE (Unilabo) NFP 77(Ie trim)	Boite de I2 cachets	3,85			0,260	G P	Oxyquinothéine (combinaison de quinine et de caféine) 0,065 Diméthyloxyquinizine 0,228 Excipient magnésien 0,097	Analgésique - Antipyrétique Antigrippal Névralgie - Migraine - Maux de dents - fièvre - douleurs rhumatismales - Grippe	2
CACHETS DU DR. FLAMAND (Aerocid) NFP 74	Boite de I2 cachets	6,00			0,200	N R	Salicylamide 0,200 Quinine sulfate 0,030 Poudre feuille d'aconit 0,005 Poudre feuille de jusquiame 0,0I0 Succinate de Ca 0,200 Vitamine C 0,I50	Analgésique - Antipyrétique - Antigrippal Rhumatisme - Grippe - Coryza Maux de dents - Névralgies - Migraines - Sciatiques - Lumbago	I (moins de I4 ans) 2
CACHETS GENNEAU (Lab. Genneau)	Boite de I2 cachets Boite de 2 Boite de 6	6,00 I,80 3,80	2 à 3	I0,50 I8,90 I3,30	0,I50	C Non Remb. S S	Caféine 0,050 Acetanilide 0,I50 Amidopyrine 0,200	Migraines - Névralgies - Douleurs	3
CALM-ASMINE (Jouveinal)	Boite de 20 Boite de I00 comprimés	4,I5 I7,60	I à 3	2,90 2,46	0,200	G P	Antipyrine (Phenazone) 0,400 Caféine 0,030 Chl. d'éphédrine 0,0I0 Ac. benzoïque 0,00I Teint. de lobelie 0,00I5 Teint. de digitale 0,00I5 Teint. de strophentus 0,00I5 Albumine iodée à 5 % d'iode 0,0I0	Crise d'asthme (isolée. EMA. asthme sévère à dyspnée continue) Etats allergiques respiratoires (bouffées asthmatiformes des emphysémateux, rhume des foins, syndromes vagotoniques)	2
CALMOFEBRYL (Pierre Fabre) NFP 75	Boite de I0 suppositoires	4,40			0,I00	O S S	Quinine sulfate 0,I30 Quinine bromydrate 0,070 Caféine 0,020 Bicarbonate de Na 0,050	Antipyrétique Analgésique	2
CEFOLINE (Pharmacie et Laboratoire de l'Homme de Fer) NFP 74	Tube de 20 comprimés	3,80			0,I50	G P	Aspirine 0,250 Caféine 0,050 Codéine phosphate 0,0I0	Analgésique - Antipyrétique - Antigrippal - Céphalées - Migraine Névralgies - Douleurs dentaires - Grippe - Fièvre - Refroidissement Douleurs rhumatismales - arthritiques - Dysménorrhées - Règles douloureuses	

Spécialité Laboratoire	Présentation	Prix en Francs	Dose recomm. pour 24h	Prix d'1 sem. de Traitement à dose recom.	Dose de Phénacétine / unité en gr.	Tableau	Dose des autres composants en g.	Indications	Contre-indications et précautions d'emploi (signalées par le fabricant
CEQUINYL (Labaz)	Boite de I2 comprimés dragéifiés	6,50	I à 3	7,58	0,I00	N R V	Quinine resorcine bichlorydrate 0,096I Quinidine resorcine bichlorydrate 0,00255 Cinchonine resorcine bichlorydrate 0,00068 Cinchonidine resorcine bichlorydrate 0,00067 Vitamine C 0,200 Caféine 0,0I0	Affections grippales et paragrippales Courbatures fébriles, refroidissements Etats fébriles liés à des affections rhinopharyngées	I (enf. de moins de 7 ans) 2
COMPRALGYL (Bayer)	Boite de 20 comprimés	6,05	I à 4	6,35	0,200	N R V	Ethenzamide 0,I00 Aspirine 0,200 Phosphate de codéine 0,0I0 Caféine 0,050 Phénobarbital 0,025	Céphalées - Migraines - Névralgies Douleurs rhumatismales - Lumbagos Sciatiques - Douleurs des arthrites et des arthroses - Maux de dents - Epoques douloureuses	2 6
COMPRIMES FAMEL (Famel) NFP 74	Tube de 20 comprimés	I,50	8	4,20	0,020	O S S V	Lactocréosote 0,022 Sol. de lactophosphate de Ca 0,0077 Alcoolat de racine d'aconit 0,030 Codéine 0,004 Narcéine 0,0I0	Affections des voies respiratoires Bronchites chroniques - Catarrhes Rhumes négligés - Asthme - Toux rebelles - Grippe	I (moins de I5 ans
CROIX BLANCHE (Jouveinal)	Boite de 20 comprimés	4,30	I à 4	4,5I	0,280	G P	Phénazone 0,370 Caféine 0,075 Ethyl carbonate de quinine 0,0I0	Migraines- Maux de tête - Maux de dents - Névralgies - Névrites - Douleurs menstruelles - Etat grippal - Courbatures - Douleurs rhumatismales - Douleurs de lumbago et de la sciatique - Torticolis	I (réservé à l'adulte) 2
DEFEBRYL (Ronchèse)	Boite de 8 suppositoires adultes	9,25	2 à 3	24,28	0,050	O S S V	Aspirine 0,400 Sulfate de quinine 0,250 Camphosulfonate de sodium 0,070 Eucalyptol 0,070	Etats fébriles divers : état grippal, courbatures fébriles, angines abcès dentaires - arthralgies fébriles, fièvres éruptives - Broncopneumonie	2 6
DEFEBRYL (Ronchèse) NFP 75	Boite de 60 comprimés dragéifiés adultes	5,55	4 à 6	3,23	0,0I0	O S S V	Quinine sulfate 0,030 Camphosulfonate de Na 0,005 Vitamine C 0,030	Toutes les pyrexies qu'elle qu'en soit l'origine : courbatures fébriles, grippes, angines, fièvres éruptives, bronchopneumonie, arthralgies fébriles	I (moins de I5 ans 2

Spécialité Laboratoire	Présentation	Prix en Francs	Dose recom. pour 24h	Prix d'1 sem. de traitement à dose recom.	Dose de Phénacétine / unité en gr.	Tableau	Dose des autres composants en g.	Indications	Contre-indications et précautions d'emploi (signalées par le fabricant
DOLOPHAN (Opochimiothérapie) NFP 75	Boite de 20 cachets "simples"	4,00			0,250	C S S V	Poudre de : Genêt Colchique Gelsénium Gaiac Aconit àà 0,001 Frêne pulv. 0,050 Bleu de méthylène 0,010 Salicylate de Na Théobromine Magnésie calcinée Benzoate de lithium àà 0,050 Amidopyrine 0,300 Phenyl chinchoninate de Na 0,200	Antirhumatismal Douleurs rhumatismales, musculaires et articulaires Sciatique - Lumbago - Goutte Maux de rein - Névralgies	2 + leucopénie
DOLOPHAN (Opochimiothérapie) NFP 75	Boite de 20 cachets "forts"	6,20	2 à 4	6,51	0,250	C S S V	Poudre de : Genêt Colchique Gelsénium Gaiac Aconit àà 0,001 Frêne pulv. 0,050 Bleu de méthylène 0,010 Salicylate de Na Théobromine Magnésie calcinée Benzoate de lithium àà 0,050 Amidopyrine 0,300 Phenyl chinchoninate de Na 0,200 Vit. B I 0,050	Antirhumatismal Douleurs rhumatismales, musculaires et articulaires Sciatique - Lumbago - Goutte Maux de reins - Névralgies	2 + leucopénie
FER-OVARINE NFP 74	Etui de 40 comprimés dragéifiés	3,14			0,020	O S S	Poudre d'ovaire 0,020 Protoxalate de Fe 0,0 Peroxyde de Mn 0,020 Extrait d'armoise 0,010 Folliculine 25 UI	Oestrogène Tous les troubles liés à l'insuffisance ovarienne. Troubles de la puberté et de la ménopause (Dysménorrhée - Aménorrhée etc) Anémie liées à un état ovarien	I (sans précision d'âge) 2
FLEXALGIT (Clin-Comar-Byla)	Boite de 30 comprimés	10,05	2 à 4	10,35	0,160	C S S V	Carisoprodol 0,200 Phosphate de codéine 0,010 Caféine 0,032 Butylhydroxyanisol 0,0001	Syndromes douloureux de toute origine qu'ils s'accompagnent ou non de manifestations inflammatoires ou fébriles	2 3

Spécialité Laboratoire	Présentation	Prix en Francs	Dose recom. pour 24 h	Prix d'1 sem. de traitement à dose recom.	Dose de Phénacétine / unité en gr.	Tableau	Dose des autres composants en gr.	Indications	Contre-indications et précautions d'emploi (signalées par le fabricant
MUCOGRIP (Pharminter)	Boite de 20 comprimés dragéifiés	7,75	4 à 6	I3,56	0,050	N R	Vitamine C 0,I00 Caféine 0,020 Maléate de mepyramine 0,040 Sulfate de quinine 0,025	Etats grippaux - Courbatures fébriles - Refroidissements - Rhinites allergiques - Coryza - Rhume des foins	2
NANDOL (Lafarge)	Boite de 20 cachets	3,50	3 à 4	4,90	0,200	G P	Caféine 0,020 Aspirine 0,600	Rhumatismes - Sciatique - Névralgie - Maux de tête - Douleurs dentaire et grippales	I (sans précision d'âge) 2 6
NELUMALINE (Sarbach)	Boite de I2 gelules adultes	7,20	I à 2	8,40	0,200	G P	Poudre de belladone 0,0I0 Codéine 0,0I0 Chlorydrate de codéthyline 0,0I0 Caféine 0,030 Methylacétanilide 0,I00	Syndromes douloureux - Céphalées Rachialgies - Courbatures - Algies viscérales - Suites d'intervention stomatologiques diverses - Algies d'origine dentaire Etat grippal - Règles douloureuses	I (moins de I5 ans 2
NEOPOLYPTOL (Aerocid) HFP 75	Boite de 8 suppositoires adultes	8,00			0,I00	N R	Quinine ethylcarbonate 0,300 Panthothenate de Ca dextrogyre 0,025 Gluconate de Ca 0,200 Sulfogafacol 0,I00 Eucalyptol 0,I50 Ethoforme 0,0I0	Analgésique antipyrétique - Antigrippal Grippes - Rhumes - Bronchites - Rhinopharyngites	2
NEOPONYL (Opo imiothérapie) HFP 73	Boite de 6 cachets	2,45			? cf ci contre	N R	Aconit, coldrique Belladone pulvérisées ââ 0,90 Poudre de Dower 2,70 Boldo, cola, quinquina theobromine ââ 4,50 Caféine 2,70 Sulfate de quinine Phosphate tricalcique ââ 9 g Acetanilide Phénacétine Amydopyrine ââ I8 g pour I00 g de poudre en cachet de 0,90 g	Courbature Nevralgie Maux de tête Douleurs rhumatismales Fièvres - Grippe	
HEMAGENE TAILLEUR (Sevenet)	Tube de 30 dragées	7,95	4 à 8	II,I3	0,070	N R V	Aspirine 0,080 Menthol 0,006 Methylnonylcetone 0,007	Oligomenorrhée - Dysménorrhée Douleurs de l'âge critique Tranchées utérines Douleurs viscérales consécutives à l'accouchement	? 6
KALMINE à l'amidopyrine (Metadier)	Boite de 8 suppositoires adultes	5,05	2 à 4	I3,25	0,I00	C Non Remb. S S	Amidopyrine 0,250 Caféine 0,030 Sulfate de quinine 0,0025	Douleurs articulaires - Affections rhumatologiques - Douleurs névralgiques - Sciatiques - Lombosciatiques - Dorsalgies - Douleurs intercostales - Douleurs dentaires - Douleurs musculaires - Douleurs des règles - fièvre - Grippes - Céphalées	I (moins de I5 ans) 2 3 + consulter un médecin en cas de persistance des symptomes

Spécialité Laboratoire	Présentation	Prix en Francs	Dose recom. pour 24 h	Prix d'1 sem. de traitement à dose recom.	Dose de phénacétine / unité en gr.	Tableau	Dose des autres composants en gr.		Indications	Contre-indications et précautions d'emploi (signalées par le fabricant
KALMINE à l'amidopyrine (Métadier)	Boite de 30 gélules adultes	7,10	3 à 4	6,62	0,100	C non remb. S S V	Idem suppositoires		Idem cachets	2 3 7
KALMINE (suite)	Boite de 6 12 30 cachets	2,40 3,85 7,30	1 à 3	5,60 4,49 3,40	0,100	C non remb. S S V	Amidopyrine Caféine Quinquina Guarana Carbonate de Ca	0,250 0,030 0,050 0,010 0,200	Douleurs rhumatismales Douleurs dentaires - Névralgies Etat grippal - Fièvres Céphalées	2 3 7
LAMALINE (Sarbach)	Boite de 8 cachets adultes	5,65	1 à 2 < 5	9,88	0,200	C S S V	Poudre de Belladone Poudre d'Opium Chlorydrate d'éthyl-morphine Caféine Amidopyrine Exalgine Bicarbonate de Sodium Carbonate de Ca	0,010 0,010 0,010 0,030 0,050 0,100 0,150 0,150	Névralgies - Migraines - Névralgies dentaires (avant et après extraction) - Douleurs intercostales - Maux de reins Douleurs musculaires - Courbatures grippales - Névralgies faciales - Sciatiques Névrites et crises douloureuses violentes au cours des états aigus Céphalées des états fébriles graves - Crises douloureuses du zona Douleurs chroniques - Rhumatismes (arthrite rhumatismale) Goutte - Torticolis - (entorses, foulures) Insomnies douloureuses (Spasmalgies diverses), coliques hépatiques et néphrétiques Cystites, affections gynécologiques Règles douloureuses Suites opératoires douloureuses - Douleurs des amputés - Fractures ( ) = indications ne figurant pas pour les gélules	I (sans précision d'âge pour les gélules) (Moins de 15 ans pour les cachets et suppos.) 2 3
	Boite de 8 gélules adultes	3,65	1 à 2	6,38	0,200	C S S V				
	Boites de 5 suppositoires adultes	4,95	1 à 2 < 5	13,86		C S S V	Amidopyrine Phénazone (Antipyrine) Caféine Extrait d'opium Poudre de Belladone	0,150 0,200 0,050 0,015 0,030		
LIMITAL (Monal) NFP 77 2ème trimestre	Boite de 10 cachets Boite de 40 cachets	2,65 7,20			0,300	N R	Caféine citrate Théobromine Amidopyrine	0,030 0,040 0,200	Analgésique, antipyrétique, antigrippal - Névralgies - Migraines Rhumatismes - Goutte - Grippe - Lumbago - Sciatique et en général toutes les manifestations douloureuses de l'arthritisme. Règles douloureuses	I (Moins de 15 ans) 2
MENAGOL (Pautrat-PPDH)	Tube de 10 cachets adultes	6,80	1 à 3	9,52	0,100	0 S S V	Surrénale Ovaire Hypophyse Glandes interstitielles Sesquicarbonate de Fe Amidopyrine (Poudre de canelle (Carbonate monosodique	0,020 0,020 0,020 0,030 0,015 0,180 0,025) 0,340)	Analgésique Sédatif des algies Algies menstruelles (Etats congestifs des ovaires - Règles douloureuses) ( ) = indications et précautions supplémentaires portées sur la présentation	2 (I sans précision d'âge)

Spécialité Laboratoire	Présentation	Prix en Francs	Dose recom. pour 24h	Prix d'1 sem. de traitement à dose recom.	Dose de Phénacétine / unité en gr.	Tableau	Dose des autres composants en g.	Indications	Contre-indications et précautions d'emploi (signalées par le fabricant
BIRIGA (Rodoll et du Rhone)	Boite de 2 I2 24 cachets	 0,75 4,00 7,40			0,250 Supprimée en 74 Remplacée par Acétaminosalol	G P	Quinine sulfate 0,030 Caféine 0,030 Poudre de quinquina 0,030 Antipyrine 0,200 Bicarbonate de Na 0,320	Névralgies - Migraines Rhumatismes - Fièvre - Grippe	
NEAGYL (Bottu) NFP 76	Boite de 8 suppositoires	3,80	I à 3	6,65	0,200	O S S V	Chloralopyrine Bottu (I molécule de chloral combinée à 3 d'amidopyrine 0,550 Caféine 0,040 Methenamine 0,I40	Analgésique Douleurs névralgiques - Odontalgies - Otalgies - Névralgies du trijumeau - Névrites - Sciatiques Menstrualgies - Prostatite Affections du petit bassin Céphalées - Migraines - Courbatures	I (Moins de I5 ans) 2
NEAGYL (Bottu) NFP 75	Tube de 30 comprimés	2,50	2 à 6	2,33	0,I00	O S S V	Chloralopyrine Bottu (I molécule de chloral combinée à 3 d'amidopyrine) 0,275 Caféine 0,020 Methénamine 0,070	Idem	I (Moins de I5 ans) 2
NEATOL SUJAL (Lafarge)	Boite de 24 cachets	5,75	2 à 4	5,03	0,I20	C S S	Caféine 0,030 Nitrate de Potassium 0,050 Amidopyrine 0,I80 Graines pulvérisées de colchiques à 0,40 % d'alcaloïdes totaux 0,020 Acetanilide 0,I00 Chlorydrate de Thiamine 0,005	Névralgies de toutes sortes Migraines - Douleurs rhumatismales Affections fébriles Etats grippaux	I (Moins de I5 ans) 2 3
NEVRACETOL (Pharmastra)	Boite de 30 comprimés adultes	4,85	2 à 6	4,53	0,I20	O S S V	Esterbenzylique de l'acide paramandélique 0,050 Caféine 0,040 Salicylamide 0,300	Douleurs névralgiques et rhumatismales ; sciatiques, lumbagos, névrites et arthrites Affections grippales avec névralgies fébriles Algies dentaires - Maux de tête Migraines	
NEVRAL (Biodica)	Boite de 20 comprimés adultes	5,60	I à 4	5,98	0,I50	O S S V	Phénobarbital 0,020 Chlorydrate de Thiamine 0,020 Chlorydrate de Pyridoxine 0,0I0 Aspirine 0,400	Névralgies et névrites - Migraines Douleurs dentaires - Douleurs rhumatismales - Sciatique - Lumbago Douleurs des règles - Douleurs et courbatures de la grippe et des états infectieux - Insomnies	2 6
	Boite de 8 suppositoires adultes	6,35	I à 4	I6,66	0,400	C S S V	Aspirine 0,400 Phénobarbital 0,020 Vit B I 0,040 Vit B 6 0,020	Idem	I (sans précision d'âge) 2 3 6

Spécialité Laboratoire	Présentation	Prix en Francs	Dose recom. pour 24h	Prix d'1 sem. de traitement à dose recom.	Dose de Phénacétine / unité en gr.	Tableau	Dose des autres composants en gr.	Indications	Contre-indications et précautions d'emploi (signalées par le fabricant
NEVROL (Pionneau) NFP 77	Boite de 10 cachets	2,70			0,250	G P	Analgésine ou antipyrine salicylate 0,300 Aspirine 0,150 Caféine 0,050	Analgésique - Antipyrétique - Antigrippal Grippe - Névralgies - Céphalées Rhumatisme	2 6
NOPIRINE VICARIO (Gremy-Longuet)	Boite de 20 Comprimés Boite de 50 comprimés	3,80 4,95	2 à 6	5,32 2,77	0,200	O S S V	Aspirine 0,400 Caféine 0,040	Migraines - Névralgies - Algies dentaires Algies rhumatismales - Sciatique Dysménorrhée	I (moins de 15 ans) 2 6
NOVACETOL (Pharmastra)	Boite de 20 comprimés Boite de 45 comprimés	4,30 8,10	3 à 4	6,02 5,04	0,250	G P V	Aspirine 0,250 Caféine 0,050 Chlorydrate de codéine 0,010	Maux de tête - Grippe - Maux de dents - Névralgies - Douleurs rhumatismales - Sciatiques - Règles douloureuses	2 6
OZOTHINE (Laboratoires de l'Ozothine)	Boite de 10 suppositoires adultes	6,00	I à 3	8,40	0,200	O S S V	Produits d'oxydation de l'essence de thérébentine 0,060 Essence de pin 0,070	Affection des voies respiratoires Prévention des complications pulmonaires post-opératoires Affection des voies aériennes supérieures	2
	Boite de 10 suppositoires enfants	5,55	I à 3	7,77	0,100	O S S V	Produits d'oxydation de l'essence de thérébentine 0,030 Essence de pin 0,030		
PHENASPRAL (S.I.F.A.P.)	Boite de 15 cachets adultes	4,15	I à 4	5,80	0,200	C S S	Amidopyrine 0,250 Caféine 0,010 Carbonate de calcium 0,090	Algies : migraines, céphalées, douleurs rhumatismales Etat grippal - Douleurs des règles	I (moins de 15 ans 2 3
	Boite de 24 comprimés	4,40	2 à 8	6,41	0,050	C S S	Amidopyrine 0,100 Phénobarbital 0,010 Caféine 0,020 Chlorydrate de codéthyline 0,005 Nicotinamide 0,020	Algies : migraines, céphalées, rebelles, douleurs rhumatismales sciatiques Affections à frigore : état grippal, courbatures fébriles, douleurs musculaires Douleurs des règles Otorhinopathies : céphalées d'origine nasale ou oculaire suite d'intervention Odontalgies : abcès dentaires, ablations douloureuses - Pyorrhée	Ne pas donner aux nourrissons 2
PHENASPRAL (S.I.F.A.P.) NFP 76	Boite de 6 suppositoires	2,65			0,200	C S S	Amidopyrine 0,100 Phénobarbital 0,010 Caféine 0,050 Codéthyline chlorydrate 0,015 Vit PP 0,050 Vit B_1 0,003	Analgésique - Antipyrétique - Antigrippal Algies, migraines, céphalées Douleurs rhumatismales Etat grippal Douleurs des règles	I (moins de 15 ans) 2

Spécialité Laboratoire	Présentation	Prix en Francs	Dose recom. pour 24h	Prix d'1 sem. de traitement à dose recom.	Dose de Phénacétine / unité en gr.	Tableau	Dose des autres composants en gr.		Indications	Contre-indications et précautions d'emploi (signalées par le fabricant
POLYPIRINE (Lehning)	Boite de 10 cachets	5,05			0,200	O S S	Propiphénazone Phénicarbazide Caféine citrate Canelle Ipeca Scille	0,250 0,100 0,100 0,015 0,012 0,013	Analgésique - Antipyrétique Algies rhumatismales Douleurs - Migraines - Fièvres Céphalées - Névralgies dentaires Névrites - Otites - Sciatiques Règles douloureuses	I (moins de 15 ans) 2
							Indications obtenues dans le livre vert de l'O.C.P. (pas d'échantillon disponible)			
PROCALGYL (Laboratoire Français de Thérapeutique)	Boite de 40 comprimés	11,10	4	7,77	0,050	C S S V	Chlorydrate de procaïne Nitrate de potasse Aspirine Chlorydrate de thiamine (Vit B_I)	0,040 0,010 0,300 0,250	Migraines - Courbatures fébriles Névrites - Polynévrites - Sciatique - Douleurs rhumatismales Névralgies diverses Douleurs musculaires - Torticolis Lumbagos	I (moins de 15 ans) Eviter tout emploi prolongé de ce médicament 3 6
RHUMATISINE (Substancia) NFP 75	Boite de 50 comprimés	4,50			0,195	G P	Salicylamide Caféine anhydre Extrait fluide de gelsénium	0,300 0,030 0,018 ml	Antirhumatismal Rhumatisme, arthritisme, lumbago goutte, sciatique, courbature	2
RHUMATISPYRINE (Genneau)	Boite de 15 cachets Boite de 30 cachets	5,80 9,00	2 à 6	10,82 8,40	0,200	G P	Vitamine B_I Méthyltheobromine Aspirine	0,05 0,03 0,450	Rhumatisme aigu et chronique Arthritisme, goutte, sciatiques, lumbagos, névralgies intercostales Courbatures, toutes algies	I (moins de 15 ans) 2
RIGOLLOT (Vaillant Defresne)	Boite de 20 comprimés dragéifiés	4,95	4 à 6	8,66	0,150	G P	Bromhydrate de quinine Podophylline Caféine Mépyramine	0,030 0,002 0,020 0,010	Grippe, rhinites, rhume de cerveau Refroidissement, maux de tête, Rhume des foins, coryzas spasmodiques	Ne pas dépasser 8 dragées par 24 heures
RINUREL (Substancia)	Boite de 24 comprimés	6,30	4	7,35	0,150	O S S V	Paracétamol Chlorydrate de phénylpropanolamine Citrate de phényltoloxamine	0,150 0,025 0,022	Obstruction et hypersécrétion nasale - Rhinite aigües épidémiques Rhinites d'origine grippale - Rhinites chroniques - Rhinites allergiques Rhinopharyngites - Pharyngites - Rhinotrachéobronchites et laryngites aigues et chroniques Phénomènes fébriles liés à des affections de la sphère ORL ou des voies aériennes Sinusites aigues, rhinosinusites aigues ou à rechute Catarrhes tubaires - Otites congestives - Othorrhées tubaires	2 4 5

Spécialité Laboratoire	Présentation	Prix en Francs	Dose recom. pour 24h	Prix d'1 sem. de traitement à dose recom.	Dose de Phénacétine / unité en gr.	Tableau	Dose des autres composants en gr.	Indications	Contre-indications et précautions d'emploi (signalées par le fabricant
RINUTAN (Substancia)	Boite de I2 comprimés	8,I0	2	9,45	0,300	O S S V	Paracétamol 0,300 Chlorydrate de phényl-propanolamine 0,I00 Citrate diacide de phényltoloxamine 0,066	Obstruction et hypersécrétion nasales - Rhinites aigues épidémiques - Rhinites d'origine grippale - Rhinites chroniques - Rhinites allergiques Rhinopharyngites - pharyngites - Rhinotrachéobronchites et laryngites aigues et chroniques Phénomènes fébriles liés à des affections de la sphère ORL ou des voies aériennes Toux accompagnant les affections des voies aériennes supérieures avec ou sans laryngites Sinusites aigues et chroniques Rhinosinusites aigues ou à rechute Catarrhes tubaires - Otites congestives - otorrhées tubaires	2 4 5
RUMICINE (Cétrane)	Boite de I6 dragées	5,I5	4 à 6	II,26	0,I62	N R V	Maléate de chlorphénamine 0,002 Aspirine 0,277 Caféine 0,032	Coryza Grippe Névralgies	2 6
SACADOL (Laroche Navarron)	Boite de 20 comprimés	2,95	2 à 8	5,I6	0,I25	O S S	Amobarbital 0,0I25 Chlorydrate de noscapine 0,0050 Acide ascorbique 0,0250 Riboflavine 0,0025 Aspirine 0,I25	Céphalées (maux de tête et migraines) - Névralgies Dysménorrhées (règles douloureuses) Douleurs musculaires (crampes) et rhumatismales Courbatures fébriles des grippes saisonnières	I (moins de 5 ans) 2 6
SALGYDAL (Adrian Marinier)	Boite de I2 cachets adultes	5,00	2 à 3	8,75	0,I00	C S S V	Chlorydrate de codéthyline 0,002 Caféine monohydratée 0,050 Poudre de quinquina rouge 0,050 Acétanilide 0,I00 Methylacétanilide 0;I00 Amidopyrine 0,I50	Douleurs dentaires - Extractions Soins dentaires Douleurs rhumatismales - Névralgies Céphalées - Douleurs des règles Douleurs spasmodiques (coliques néphrétiques, coliques hépatiques) Douleurs postopératoires - Algies intenses	I (moins de I5 ans) 2 3 + Hypersensibilité aux dérivés pyrazolés
	Boite de 20 capsules adultes	5,85	2 à 6	8,I9	0,050	C S S V	Chlorydrate de codéthyline 0,00I Caféine monohydratée 0,025 Chlorydrate de quinine 0,0025 Acétanilide 0,050 Méthylacétanilide 0,050 Amidopyrine 0,075	Idem plus "préparation aux soins douloureux, aux interventions chirurgicales"	I 2

Spécialité Laboratoire	Présentation	Prix en Francs	Dose recom. pour 24h	Prix d'1 sem. de traitement à dose recom.	Dose de Phénacétine / unité en gr.	Tableau	Dose des autres composants en gr.	Indications	Contre-indications et précautions d'emploi (signalées par le fabricant
SALGYDAL (Adrian Marinier) (suite)	Boite de 60 suppositoires adultes	6,00	I à 3	8,40	0,200	C S S V	Chlorydrate de codéthyline 0,004 Caféine 0,100 Poudre de quinquina rouge 0,I00 Acétanilide 0,200 Methylacétanilide 0,200 Amidopyrine 0,300	Idem cachets	I (sans notion d'âge) 2 3
	Boite de I0 suppositoires enfants	5,35	I à 3	7,49	0,I00	C S S V	Chlorydrate de codéthyline 0,00I Caféine 0,050 Poudre de quinquina rouge 0,050 Acétanilide 0,030 Methylacétanilide 0,050 Amidopyrine 0,I50	Algies violentes ou banales Algies spasmodiques Algies post-traumatiques Algies postopératoires Préparation à l'anesthésie, aux examens et soins douloureux	I (ne pas administrer aux enfants de moins de 30 mois) 2 3
SANALGINE (Sanal)	Tube de I0 comprimés adultes	5,I5	I à 2	7,2I	0,300	C S S	Amidopyrine 0,225 Caféine 0,075	Maux de tête - Névralgies dentaires - Douleurs menstruelles Douleurs musculaires - Névralgies Sciatiques - Névrites - Douleurs rhumatismales - Courbatures grippales - Douleurs postopératoires Tranchées utérines	I (sans précision d'âge) 2 3
	Boite de I00 comprimés adultes	I8,30		2,56		C Non remb. S S			
	Boite de 6 suppositoires adultes	4,55	I à 2	I0,6I	0,323	C S S	Amidopyrine 0,242 Caféine 0,I34	Idem	I (sans précision d'âge) 2 6
SANDOL (Coopération pharmaceutique française) NFP 77 (2e trim)	Boite de I2 24 cachets	4,30 7,60			0,I50	G P	Amidopyrine 0,250 Quinine chlorydrate 0,030 Caféine 0,050 Carbonate de Ca 0,270	Analgésique Migraines - Névralgies - Rhumatismes - Sciatiques Fièvre - Grippe - Douleurs	I (moins de I5 ans) 2
	Boite de 20 gélules	6,05			0,075	G P	Amidopyrine 0,I25 Quinine chlorydrate 0,0I5 Caféine 0,025	Idem	I (moins de I5 ans) 2
SEDASPIR (Bride)	Tube de 20 comprimés	4,70	I à 6	6,58	0,200	G P	Phosphate de codéine 0,0I2 Caféine 0,050 Aspirine 0,300	Maux de tête - Céphalées - Migraines - grippe - Courbatures - Fièvres - Refroidissement avec ou sans toux - Maux de dents, de gorge, d'oreilles Douleurs d'origine rhumatismale : rhumatisme, arthrite, sciatique, lumbago - Règles douloureuses	I (moins de 6 ans) 2 6
SOMALGINE (Synlab)	Boite de 9 suppositoires adultes	4,I0	2 à 3	9,56	0,225	C S S	Extrait de Belladone 0,008 Extrait Thebaique 0,0075 Barbital 0,0375	Phénomènes douloureux accompagnés ou non d'insomnie	I (adultes seulement) 2 3

Spécialité Laboratoire	Présentation	Prix en Francs	Dose recom. pour 24h	Prix d'1 sem. de traitement à dose recom.	Dose de Phénacétine / unité en gr.	Tableau	Dose des autres composants en g.	Indications	Contre-indications et précautions d'emploi (signalées par le fabricant
SPASMOCOMPRALGYL (Bayer)	Boite de 20 comprimés	6,20	2 à 3	6,5I	0,200	C S S V	Phencarbamide naphtol I-5 disulfonate 0,0I0 Compral (combinaison équimoléculaire de trichloréthanòlet d' amidopyrine 0,I00 Aspirine 0,200 Phosphate de codéine 0,0I0 Caféine 0,050 Phénobarbital 0,025	Spasmes digestifs tant gastriques qu'intestinaux Spasmes des voies urinaires et biliaires, allant de la dyskinésie aux coliques hépatiques et néphrétiques Douleurs et contractures post-traumatiques Douleurs spasmodiques de la sphère génitale chez la femme : douleur de l'ovulation , de la menstruation, du post-partum Bouffées de chaleur et crises sudorales Troubles neurovégétatifs Migraines	I (moins de I5 ans) 2 3 6
SPASMOCOMPRACYL (Bayer)	Boite de I0 suppositoires	6,65	I à 2	9,3I	0,200	C S S V	Phencarbamide 0,0I0 Compral (complexe équimoléculaire de carbamate de trichloréthanol et d'amidopyrine 0,I00 Salicylamide 0,200 Phosphate de codéine 0,0I0 Caféine 0,050 Phénobarbital 0,025	Spasmes digestifs tant gastriques qu'intestinaux Spasmes des voies urinaires Spasmes des voies biliaires Crises aigues et traitement de consolidation des coliques néphrétiques et hépatiques Douleurs et contractures post-traumatiques Douleurs spasmodiques de la sphère génitale chez la femme Douleurs de l'ovulation et de la menstruation, du post partum Troubles neurovégétatifs - Migraines, céphalées spasmodiques	2 3
STOPRAL (Bourasset) NFP 76	Etui de 20 comprimés	7,00	I à 3	4,90	0,050	C P V	Amidopyrine 0,250 Caféine 0,0I5 Carbonate de Ca purifié 0,0I5	Analgésique, antipyrétique, antigrippe Tout symptome de douleur en général - Maux de tête, de dents, migraines	I (moins de I0 ans) 2
SUPALGEX (Goupil) NFP 75	Boite de 6 suppositoires enfants	6,95			0,075	C P	Prométhazine chlorydrate 0,0I0 Pholcodine 0,0I0 Palmitate d'ascorbyle 0,000I3	Analgésique, antipyrétique, sédatif Réactions douloureuses et fébriles des épisodes grippaux des maladies éruptives, en ORL : rhinopharyngite, otite, angine - Réactions fébriles post-vaccinales	2
SUPPOCOMPRALGYL (Bayer)	Boite de I0 suppositoires adultes	6,55	I à 3	9,I7	0,200	C S S V	Compral (combinaison équimoléculaire de carbamate de trichloréthanol et d' amidopyrine) 0,I00 Aspirine 0,200 Caféine 0,050	Névralgies - Douleurs rhumatismales - Céphalées - Lumbago - Sciatiques - Courbatures fébriles Etats grippaux - Douleurs des dysménorrhées	2 3 6 Intolérance aux pyrazolés

Spécialité Laboratoire	Présentation	Prix en Francs	Dose recom. pour 24h	Prix d'1 sem. de traitement à dose recom.	Dose de Phénacétine / unité en gr.	Tableau	Dose des autres composants en gr.		Indications	Contre-indications et précautions d'emploi signalées par le fabricant
SUPPOMALINE (Sarbach)	Boite de 6 suppositoires adultes Boites de I2 suppositoires adultes	4,85 8,95	I à 2	II,3I I0,44	0,200	G P	Antipyrine Caféine Codéine Codéthyline (chlorydrate) Poudre de Belladone	0,200 0,050 0,0I0 0,0I0 0,030	Syndromes douloureux - Douleurs rhumatismales - Règles douloureuses - Névrites - Névralgies Névralgies dentaires - Spasmalgies - Douleurs post-opératoires Affections gynécologiques - Douleurs rebelles	I 2
SUPPOFIEVRE (Rabi et Solabo)	Boite de 6 suppositoires adultes	8,50	I à 2	I9,83	0,I00	G P	Sulfate de quinine Aspirine Caféine	0,200 0,250 0,030	Grippe - Névralgies - Fièvre	6
TACET (Sarget)	Boite de 20 comprimés dragéifiés	4,40	4 à 5	7,70	0,050	O S S V	Acide ascorbique Citrate de caféine Chlorydrate de codéthyline Théobromine Bromhydrate de quinine	0,I00 0,025 0,005 0,005 0,0I0	Etat grippal - Courbatures - Céphalées - Etats fébriles - Douleurs névralgiques	I (moins de I0 ans) 2
THEOSPIRINE (Kirchner)	Boite de I2 cachets	5,95	I à 3	6,59	0,4050	C S S V	Amidopyrine Analgésine Théine Ethylcarbonate de quinine Magn. pulv.	0,I50 0,0975 0,0375 0,030 0,030	Maux de tête - Migraines - Céphalées - Maux de dents - Névralgies Douleurs rhumatismales- Douleurs périodiques - Grippe - Refroidissements	I (moins de I5 ans) 2
THERMALGINE VITAMINE C (Sarbach)	Boite de 20 comprimés dragéifiés	II,40	2 à 6	I5,96	0,050	O S S	Acide ascorbique Salicylate de quinine Caféine	0,I20 0,I50 0,020	Grippe - Etats grippaux - Etats fébriles - Courbatures - Infections rhinopharyngées saisonnières	I (moins de I5 ans) 2
TONIFEBRYL (Elerté)	Boite de I8 dragées	5,45	4 à 5	I0,59	0,I50	G P	Caféine Quinine (sulfate) Poudre de Dower Acide ascorbique	0,0I0 0,050 0,050 0,I50	Etats grippaux - Refroidissements Rhume de cerveau - Rhinopharyngites Migraines - Névralgies - Sciatiques Lumbagos - Torticolis- Courbatures après efforts - Crampes musculaires Ruptures ligamenteuses ou musculaires - Affections rhumatismales - arthrites - Arthralgies	I (moins de 5 ans) Eviter tout emploi prolongé de ce médicament
TRICALM (A. C. A. M. O) NFP 75	Tube de I0 comprimés Etui de 30 comprimés	2,I0 3,55	I à 3	1,66	0,050	O S S V	Amidopyrine Caféine Papavérine	0,400 0,020 0,005	Analgésique Migraines - Névralgies de toute nature et de toute intensité, sciatique, algies fébriles, grippe, angines, manifestations articulaires et douleurs rhumatismales Règles douloureuses, dysménorrhée	

Spécialité Laboratoire	Présentation	Prix en Francs	Dose recom. pour 24h	Prix d'1 sem. de traitement à dose recom.	Dose de Phénacétine / unité en gr.	Tableau	Dose des autres composants en gr.		Indications	Contre-Indications et précautions d'emploi (signalées par le fabricant
VALFON (Lafon) NFP 76	Boite de 60 comprimés dragéifiés	8,15	6	5,70	0,120	O S S V	Phénazone gentissate Papavérine chlorydrate	0,500 0,006	Antirhumatismal - Antiarthrosique majeur - Poussées aigues au cours des arthroses - Rhumatismes extra articulaires : périarthrites de l'épaule, névralgies cervicobrachiales et sciatiques	2
VEGANINE (Substancia)	Tube de 20 comprimés Tube de 50 comprimés	4,80 6,80	3 à 6	6,72 3,80	0,250	O S S V	Aspirine Phospate de codéine	0,250 0,010	Maux de tête, migraines, névralgies dentaires, névrites, sciatiques, arthrites, otites, règles douloureuses Courbatures fébriles, grippes, infections saisonnières, angines, rhumes Anxiété, agitation, insomnie banale, sans cause apparente, avant et après les interventions chirurgicales mineures et majeures (avulsions dentaires, amygdalectomie, laparotomie) Rhumatismes articulaires aigus, goutteux, polyarthrites chroniques	I (moins de 15 ans) 2 6
	Boite de 10 suppositoires adultes	5,80	2 ou 3	12,18	0,500	O S S V	Aspirine Phosphate de codéine	0,500 0,020	Idem	I (moins de 15 ans) 2 6
	Boite de 10 suppositoires enfants	4,70	1 à 3 suivant âge	6,58	0,125	O S S V	Aspirine Phosphate de codéine	0,125 0,005	Idem	I (moins de 30 mois) 2 6
VERALYDON (Lelong)	Boite de 20 comprimés Boite de 48 comprimés	4,40 8,25	2 à 6	6,16 4,81	0,150	N R	Aspirine Cafeine Codéthyline	0,300 0,040 0,006	Névralgies faciales ou musculaires Migraines Douleurs rhumatismales du lumbago, des sciatiques, des névrites Douleurs dentaires, fluxions, extractions Douleurs grippales, courbatures fébriles	I (moins de 15 ans) 2 6
VICEINE (Roger Bellon)	Boite de 20 comprimés	3,20	1 à 5	3,36	0,200	O S S	Aspirine Caféine Acide Ascorbique Hydrate d'alumine	0,400 0,050 0,050 0,050	Douleurs : migraine, maux de dents sciatiques, lumbagos, névralgies intercostales, manifestations rhumatismales Douleurs post opératoires (notamment après extraction dentaire) Etats fébriles consécutifs à un refroidissement (courbatures grippales)	I (moins de 30 mois) 2 6 Allergie à l'aspirine

SPECIALITES CONTENANT DE LA PHENACETINE

-:-

Liste établie en 1966 par CROSNIER et JUNGERS (15)

Les produits retirés sont soulignés

-:-:-:-:-

ACETOPHENE
ACTIPHAN
ADENAL
AGRIPPOL
ALGEON
ALGOCRATINE
ALGOTROP YL
ANADOLOR
ANALGESIQUE KAFA
ANERVOR
ANTALGYL
ANTIGRIPPINE
ASCEINE
ASPECA
ASPHOGAN
ASPIPHAN
ATODOL

CACHETS DU Dr BOVEIL
CACHETS CID
CACHETS DOLODERM
CACHETS FAIVRE
CACHETS FLAMAND
CACHETS HUBERINE
CACHETS KEMON
CACHETS ROSES FLOSSIN
CALMOFEBRYL
CALMO SUPPO SEDATIFS
CEPHYL
CEQUINYL
COLERENE
COMPRALGYL

COMPRIMES FAMEL
COMPRIMES J
CURATINE
CUROGENE
DEFEBRYL
DOLOPHAN
DOLERCYL

ESCALGINE
EUPRIN
EURYTHMINE

FEBRILYPTINE
FELCAN
FEROVARINE

HEMAGENE TAILLEUR

IMED

KALMINE

LAMALINE
LINITAL

MENALGOL
MISSALGINE

NAPASONE
NEALGOL
NEALGYL
NEATOL

NERVADOR
NEURIT
NEVRAL
NEVRASOL
NOPIRINE

PADENAL
PANTUFENE
PARALGAN
PASTILLES DU Dr GUYOT
PECTODYL
PEYOTYL
PHENASPRAL
POLYPIRINE
PROCALGYL
PYROSTAT

RHUMATISPIRINE
RUMICINE

SALGYDAL
SALIQUINOL
SANALGINE
SARIDON
SECLOPYRINE
SEDARENE
SIDALGOL
SINEDOL
STALGOL
STRAFEINE
SUPPODOL
SUPPOFIEVRE
SPALT
STROPAL
SYMPAX

TACET
THEOSPIRINE
THERMALGINE
TONIFEBRYL
TRICALM

VALFON
VEGANINE
VERALYDON
VICEINE

C H A P I T R E II

La consommation d'analgésiques contenant de la phénacétine en France

A) Les chiffres de vente nationaux

La consommation d'analgésiques est très importante dans notre pays. Plusieurs chiffres en témoignent. Selon une enquête de l'I.N.S.E.E. et du C.R.E.D.O.C effectuée en 1970 auprès de 10000 ménages résidant en France, l'étude en quantité des produits consommés regroupés par mode d'action thérapeutique permet de constater que ce sont les antalgiques qui sont le plus consommés avec près de 12000 unités (boites) de vente représentant un total de 12,38 % des produits achetés (104). En 1966, il a été vendu en France 2 milliards de comprimés d'aspirine soit 40 comprimés par habitant (109).

En 1976, parmi les 60 spécialités les plus vendues (toutes spécialités confondues, y compris les produits conseils), 9 étaient des antalgiques, dont 5 Aspirines pures (Aspirine effervescente Upsa*, Aspro*, Aspegic 500*, Aspirine Spécia*, Catalgine*) (103). Seule la glafénine parvient avec le Glifanan*, à concurencer ces produits en occupant la quatrième place du total des ventes et la seconde des antalgiques. Ces chiffres établis à partir de la vente de 300 pharmacies d'officine nous confirment que l'aspirine reste dans notre pays l'antalgique le plus couramment employé.

Deux de ces 60 spécialités contiennent de la phénacétine : SALGYDAL* et VEGANINE*.

Le nombre d'unités vendues sur 1 mois pour les 9 premiers antalgiques était en 1976 de 7 680 760 soit en un an 92 millions de boites.

Pour une période de 12 mois, allant du 1er Mars 1977 au 28 Février 1978, environ 137 millions d'unités (de boites) d'analgésiques non narcotiques antipyrétiques ont été vendues,soit 2,75 boites par Français et par an.

Pour la même période, nous avons obtenu les chiffres de vente de l'ensemble des spécialités de la pharmacopée française contenant de la phénacétine. Lorsque cela nous a semblé intéressant, nous indiquons entre parenthèse à côté de ces chiffres, la répartition entre les différentes formes pharmaceutiques, le rang qu'occupe le produit dans le classement général des chiffres de vente, et l'évolution des ventes par rapport à l'année précédente en pourcentage précédé d'un signe plus ou moins. Il s'agit du nombre de boites vendues.

(1) VEGANINE* 4.077.100 (dont 81 % de comprimés et 19 % de suppositoires, 72ème rang, - 5,5 %, 13 millions de chiffre d'affaire, 24 % de vente directe du laboratoire à l'officine, sans grossiste intermédiaire)

(2) SALGYDAL* 3.428.300 (dont 68 % de suppositoires et 27 % de capsules et cachets, 98ème rang, - 27,5 %)

(3) COMPRALGYL* 2.650.700 (144ème rang, -14,6 %)

(4) LAMALINE* 2.412.000 (dont 88 % de suppositoires, 165ème rang, - 1,2 %)

(5) RINUTAN* 1.347.500 (173ème rang avec 2.380.100 unités mais incluant le sirop qui ne contient pas de phénacétine, + 10,7 %)

(6) KALMINE* 1.242.400 (333ème rang, -4,2 %)

(7) ANTIGRIPPINE* 1.088.900 (422ème rang, + 6,4 %)

(8) RINUREL* 902.600 (524ème rang, + 0,1 %)

(9) ALGOCRATINE* 892.800 (530ème rang, - 29,6 %)

(10) CEQUINYL* 828.300 (571ème rang, - 10 %)

Viennent ensuite :

(11) SUPPOMALINE* 645.800

(12) GELUMLINE* 573.000

(13) SEDASPIR* 534.000

(14) OZOTHINE* (dragées 365.200)

(15) VERALYDON* 310.600

(16) NOVACETOL* 275.300

(17) CALMASMINE* 163.800

(18) GANDOL* 148.300

(19) CROIX-BLANCHE* 113.800

(20) FUOGRIP* 113.400

(21) DEFEBRYL* 111.400

(22) NEVRAL* 110.900

(23) HEMAGENE-TAILLEUR* 110.400

(24) FLEXALGIT* 79.000

(25) SANALGINE* 62.400

(26) NOPIRINE-VICARIO* 60.200

(27) SPASMO-COMPRALGYL* 57.400

(28) THERMALGINE VIT C* 54.000

(29) RIGOLLOT* 48.300

(30) MIRIGA* 41.600

(31) VICEINE* 41.000

(32) ASCEINE* 38.800

(33) ANERVONE* 31.900

(34) SOMALGINE* 19.600

(35) PROCALGYL* 19.500

(35bis) TACET* 19.500

(37) NEATOL-SUJAL* 10.200

(38) GENNEAU* 3.600

(39) SACADOL* 3.400

(40) ATODOL* 2.600

Certains produits ont une vente nulle : ce sont ALGIPHENE*, NEVRACETOL*, PHENASPRAL*, POLYPIRINE*, RHUMASTISPIRINE*, SUPPOFIEVRE*, THEOSPIRINE*, TONIFEBRYL*. Pour certains, il s'agit vraisemblablement de produits en instance de retrait du marché, mais dont nous avons recherché le chiffre de vente car ils n'étaient pas officiellement supprimés au 1er Janvier 1978. Pour les autres, peut-être s'agit-il de spécialités dont la vente, très faible, ne figure pas dans les statistiques consultées, car nous avons pu obtenir auprès des fabricants des échantillons d'un certain nombre d'entre eux, ce qui n'aurait pas été le cas s'ils avaient été supprimés.

Au total, 23.297.300 unités ont été vendues entre le 1er Mars 77 et le 28 Février 78, dont près de 19 millions pour les 10 premiers produits. Cela représente 0,45 boite par Français et par an. Si l'on compte une moyenne de 20 unités de prise (comprimés, cachets, suppositoires) par boite, on aboutit au chiffre de 466 millions d'unités de prise, correspondant à 116 tonnes de phénacétine (en comptant 0,250g par unité en moyenne) et à environ 10 unités de prise par habitant et par an. Le chiffre de 116 tonnes est très comparable au tonnage réel de fabrication donné plus loin.

Nous constaterons pour conclure, une assez nette tendance à la baisse de la consommation de ces médicaments. Pratiquement, tous voient leurs ventes diminuer actuellement, essentiellement au profit de la glafénine et de ses dérivés qui sont eux en hausse très nette, les salycilés restant à peu près stables après avoir subi une chute vertigineuse ces dernières années.

Par ailleurs, cette diminution se traduit pas une suppression de spécialités mineures. Lorsqu'on sait qu'une spécialité n'est réellement rentable qu'à partir d'une vente annuelle d'au moins 100 000 unités, on voit que 25 seulement de ces produits cités dépassent ce quota ce qui devrait signifier la disparition de certains d'entre eux à brève échéance. Devant cette chute certains laboratoires n'hésitent d'ailleurs pas à supprimer la phénacétine de certaines de leurs fabrications. C'est ainsi que les laboratoires METADIER viennent de nous aviser qu'ils sortent désormais leur "Kalmine*" sans phénacétine ni amidopyrine. Nous ne pouvons évidemment que nous féliciter de cette évolution.

NOTE : Les chiffres de vente donnés ci-dessus ont été obtenus par la consultation des documents de l'I.M.S. (Institut Médical Statistique) que les laboratoires MONOT, de Dijon, ont aimablement mis à notre disposition. Certains laboratoires nous ont fourni des chiffres très proches. Les laboratoires Paul METADIER nous signalent avoir fabriqué en 1977, 15 millions d'unités de prise "Kalmine*". Les laboratoires LABAZ nous précisent que la vente de"Céquinyl fort*" s'élève à 1 million de boites par an environ. Par contre, les chiffres fournis par les laboratoires SARBACH ne correspondent pas puisqu'ils donnent LAMALINE* Suppo 700.000, LAMALINE* cachets 52.000, LAMALINE* gelules 53.000, GELUMALINE* 180.000, SUPPOMALINE* 130.000. Nous ne nous expliquons pas ces différences car les chiffres de l'I.M.S. font généralement autorité.

Les autres laboratoires n'ont pas répondu à notre requête concernant leurs chiffres de vente (pour les 10 premières spécialités).

B) <u>La consommation locale</u>

Il nous a paru important de connaître les chiffres de vente des médications à base de phénacétine dans la région de Dijon. On est effectivement en droit de se demander si la fréquence des néphropathies que nous rencontrions en Bourgogne n'était pas tout simplement en rapport avec une consommation "record" de ce type d'analgésiques. Rappellons nous en effet, que c'est justement parce que la consommation de phénacétine était une habitude locale dans certaines contrées comme HUKSWARNA en Suède, que l'attention a été attirée sur ce type de produit.

La C.E.R.P. de l'Est (Confraternelle d'Exploitation et de Répartition Pharmaceutique), grossiste répartiteur, a bien voulu nous communiquer ses chiffres de vente mensuels moyens sur un an. Cette entreprise réalise 0,8 % de la vente

nationale, et un peu moins de la moitié (40 %) de la vente locale, l'autre partie étant assurée par l'O.C.P. (Office Commercial Pharmaceutique). La C.E.R.P. approvisionne les pharmacies d'officine de la région en rayonnant jusqu'à Chaumont (52) Gray (70), Beaune (21), Montceau-les-Mines (71), Pouilly-en-Auxois (21), Chatillon sur-Seine (21), recouvrant donc une région qui correspond sensiblement au recrutement de nos malades hospitaliers.

Voici donc les chiffres de vente des principaux médicaments.

(1) VEGANINE* 1950 (1500 boites de cp, 200 boites de cp, 250 boites de suppositoires)
(2) SALGYDAL* 1400 (800 capsules, 500 suppositoires, 100 cachets)
(3) COMPRALGYL* 1370 (1250 comprimés, 120 suppositoires)
(4) LAMALINE* 1030 (750 suppositoires, 200 cachets, 80 gellules)
(5) RINUTAN* 800
(6) RINUDREL* 450
(6bis) ANTIGRIPPINE* 450
(8) OZOTHINE* 350
(9) ALGOCRATINE* 300
(9bis) CEQUINYL* 300
(9ter) RIGOLLOT* 300
(12) SUPPOMALINE* 150
(13) NEVRAL* 120
(14) GEDASPIR* 100
(14) NOVACETOL* 100
(14q) GANDOL* 100
(14t) GELUMALINE* 100
(14b) KALMINE* 100

Ces chiffres sont très comparables aux statistiques nationales. Si nous calculons, à partir des chiffres nationaux, quelle devrait être la vente théorique du grossiste, nous obtenons des chiffres identiques ou même légèrement supérieurs à ceux de la vente réelle pour les principales médications. Seule exception : la vente proportionnellement importante de comprimés RIGOLLOT* (10 fois suppérieure à la vente théorique) mais nous n'avons pas pour l'instant découvert de néphropathie avec ce produit.

Nous croyons ces chiffres suffisants pour montrer que la consommation d'analgésiques à base de phénacétine n'est pas plus fréquente à Dijon que dans le reste du pays. Ces résultats nous ont d'ailleurs été confirmés par les

conversations que nous avons pu avoir avec quelques pharmaciens : tout en soulignant qu'il s'agit de produits à fort débit, ils n'ont pas noté d'engouement particulier pour eux dans notre région.

A l'hôpital du Bocage à Dijon, 3 spécialités à base de phénacétine sont distribuées aux malades : COMPRALGYL* Comprimés, LAMALINE* Suppositoires, SALGYDAL* Capsules et Suppositoires adultes et enfants.

Pour 1977, les chiffres ont été les suivants :

- COMPRALGYL* 13000 unités
- LAMALINE* 400
- SALGYDAL* Capsules 22000
- SALGYDAL* Supp.Adul. 4000
- SALGYDAL* Supp.Enf. 800

Soit un total de 40 200 unités distribuées. La pharmacie fabrique en plus 2 spécialités à l'usage du personnel, équivalentes à 1 Kg de phénacétine par an environ.

Ces chiffres sont faibles : les hôpitaux de Paris ont consommé en 1973, 736000 unités.

La glafénine contribue largement au déclin de l'utilisation de la phénacétine en milieu hospitalier.

C) Le tonnage de la phénacétine

La phénacétine est fabriquée en France, par les laboratoires RHONE-POULENC qui en ont synthétisé 120 tonnes pour l'année 1977. Ils la distribuent ensuite aux laboratoires qui lui en font la demande.

Les laboratoires BAYER en importent 15 tonnes environ d'Allemagne de l'Ouest. Enfin, les pays de l'Est en importeraient également une petite quantité.

On peut donc estimer que la consommation annuelle de phénacétine a été d'environ 135 à 140 tonnes en 1977 car dans la mesure où il s'agit d'un produit ancien, il se produit un roulement d'une année sur l'autre, et la quasi totalité de la quantité fabriquée paraît être consommée. Ce chiffre est assez voisin de celui que nous avons calculé plus haut à partir de la consommation des médicaments (116 tonnes).

D) Enquête auprès des malades hospitalisés

Il nous a semblé intéressant de réaliser dans ce travail une enquête pour avoir une idée, même approximative, de la consommation d'analgésiques contenant de la phénacétine, sur une population donnée.

Pour cela, nous avons confectionné un questionnaire bref et simple (ci-joint), que nous avons remis ou fait remplir en un laps de temps très court (3 matinées) à l'ensemble des malades des différents services de l'hôpital du Bocage à Dijon (ainsi qu'à quelques membres du personnel du service de Clinique médical présents le jours de notre enquête et pris au hasard). Les résultats de cette enquête sont à considérer avec prudence. Il ne s'agit en aucun cas d'une étude scientifique, respectant les données statistiques au niveau d'un échantillon de population. Il aurait fallu pour cela que nous disposions des moyens d'investigation de l'I.N.S.E.E. ou d'instituts de sondages, ou que nous réalisions cette enquête auprès d'un minimum de 10 000 individus pour qu'elle ait une signification statistique réelle. Cela pourrait être l'objet d'un autre travail.

Nous avons donc choisi une population qui était pour nous la plus facilement accessible et disponible, c'est-à-dire la population hospitalisée. Celle-ci présente certaines caractéristiques : il s'agit d'une population âgée et peu représentative des couches sociales; surtout, c'est une population malade et donc plus encline à l'usage des médicaments. La tendance à un âge élevé est un peu tempérée par la présence dans l'échantillon de membres du personnel en général, de jeunes femmes, et de malades de chirurgie traumatologique ou les femmes sont en proportion importante.

Ce questionnaire a donc touché les malades de Médecine I (service de médecine interne), de Médecine II (endocrinologie), de Dermato-vénérologie, de Chirurgie I (vasculaire et thoracique) et de Chirurgie II (chirurgie abdominale et traumatologie).

Nous l'avons nous même fait remplir à certains malades, les autres étant remplis par les externes des services. Les causes d'hospitalisation sont extrèmement variées et n'ont pas d'incidence sur la réponse au questionnaire. En effet, lorsqu'elle risquait d'en avoir une, nous n'avons pas tenu compte de la réponse. Par exemple, nous avons évidemment éliminé de nos résultats 2 malades qui étaient précisément hospitalisés pour une néphropathie aux analgésiques. Nous avons également éliminé tous les malades qui n'avaient manifestement pas compris les questions, qui confondaient le nom des médicaments, qui n'étaient

E N Q U E T E

SEXE : .....

- Quel est votre âge ?.....
- Motif de l'hospitalisation : .....

Voici une liste de médicaments. Peut-être les connaissez-vous et en avez-vous déjà consommé. Si oui, dites lequel ou lesquels en inscrivant une croix dans la case correspondante.

VEGANINE ☐
SALGYDAL ☐
ALGOGRATINE ☐
ANTIGRIPPINE ☐
COMPRALGYL ☐
LAMALINE ☐
KALMINE ☐
RINUTAN ☐
RINUREL ☐
CEQUINYL ☐

Pouvez-vous dire si vous en prenez, ou en avez pris par le passé ?

JAMAIS ☐
OCCASIONNELLEMENT (quelques fois par an) ☐
SOUVENT (plusieurs fois par mois) ☐
TRES SOUVENT (plusieurs fois par semaine) ☐
TOUS LES JOURS ☐

Pour quel symptôme ou maladie en avez-vous pris ?.....

Votre conjoint (ou conjointe) en prend-il (ou elle) ?

JAMAIS ☐
OCCASIONNELLEMENT (quelques fois par an) ☐
SOUVENT (plusieurs fois par mois) ☐
TRES SOUVENT (plusieurs fois par semaine) ☐
TOUS LES JOURS ☐

Pour quel symptôme ou maladie ?.....

+
++ ++

Questionnaire rempli par les malades hospitalisés lors de notre enquête.

pas très sûrs de leurs réponses. Enfin, nous n'avons pas comptabilisé quelques questionnaires dans lesquels la motivation de la prise d'analgésiques était en rapport direct avec les raisons de l'hospitalisation.

Une seule malade a refusé de répondre à nos questions : elle prenait de la Véganine* à un rythme qu'il a été impossible de connaître, mais elle a estimé que cette question ne nous intéressait pas. La plupart des malades se sont montrés très coopérants. Le nombre relativement faible de questionnaires remplis s'explique par plusieurs raisons : le laps de temps volontairement court que nous avons pris pour réaliser cette enquête puisque nous voulions que ce soit une photographie d'un échantillon à un instant donné, les questionnaires éliminés pour une des raisons exprimées ci-dessus, les malades absents de leur chambre pour examen complémentaire ou autre motif, les malades n'étant pas en état de répondre aux questions, et enfin le fait que les 2 services de Chirurgie étaient assez peu fréquentés. Néanmoins, après ces mises en garde, nous pensons que cette enquête peut donner une idée approximative de la consommation d'analgésiques.

Nous avons donc interrogé 176 personnes dont 82 hommes et 94 femmes, 168 malades et 18 membres du personnel (15 femmes et 3 hommes).

AGES (en années)

Hommes	Femmes	Total
> 20 : 2	> 20 : 5	> 20 : 7
20-29 : 9	20-29 : 18	20-29 : 27
30-39 : 5	30-39 : 14	30-39 : 19
40-49 : 12	40-49 : 11	40-49 : 23
50-59 : 19	50-59 : 10	50-59 : 29
60-69 : 18	60-69 : 6	60-69 : 24
70-79 : 14	70-79 : 17	70-79 : 31
> 80 : 4	> 80 : 12	> 80 : 16

Le plus grand nombre de femmes dans la tranche 20-29 et 30-39 s'explique par la présence de membres du personnel. On remarquera l'importance des tranches d'âge supérieur à 70 ans, ce qui confirme ce que nous disions plus haut.

MEDICAMENTS ABSORBES

Nous avons donné une liste de 10 médicaments les plus vendus contenant de la phénacétine. Certains malades ont cité plus d'un médicament. Antigrippine* est cité 59 fois, puis Véganine* 55 fois, Salgydal* 54, Compralgyl* 21, Algocratine* 20, Kalmine* 19, Rinurel* 11, Rinutan* 9, Lamaline* 9, Céquinyl* 8.

La grande fréquence de l'Antigrippine* paraît être dûe au fait que le nom de cette spécialité, très évocateur, se retient très facilement, à tel point que quelques malades ont certainement cité l'Antigrippine pour désigner un médicament "contre la grippe" quelqu'il soit. Cette exception mise à part, les médicaments cités correspondent assez bien aux chiffres de vente donnés plus haut.

LE RYTHME D'ABSORPTION

Hommes	Femmes	Ensemble	%
Jamais : 41	Jamais : 25	Jamais : 66	37
Occasionnellement : 35	Occasionnellement : 54	Occasion^{lt} : 89	50
Souvent : 4	Souvent : 10	Souvent : 14	8
Très Souvent : 1	Très Souvent : 3	Très Souvent : 3	2,2
Tous les jours	Tous les jours : 2	Ts les Jours : 3	1,7

Nous avons vérifié nous même systématiquement leur déclaration auprès des personnes qui avaient déclaré prendre de la phénacétine "très souvent" et "tous les jours", ce qui nous a permis d'éliminer quelques erreurs. Un seul malade n'a pu être ré-interrogé car déjà sorti. Nous l'avons néanmoins comptabilisé car l'externe qui l'a interrogé est très sûr de ses déclarations. A noter que 2 malades qui avaient déclaré absorber une des drogues citées"tous les jours" se sont rétractées ensuite, déclarant qu'elles s'étaient trompées, et qu'elles n'en prenaient jamais ou très rarement, l'une d'elle prenant d'ailleurs assez mal le fait qu'on vienne la réinterroger. Quelques malades ont pris de la phénacétine tous les jours mais pendant quelques mois (contre des poussées rhumatismales par exemple): dans ces cas, nous les avons comptabilisés dans "souvent". Nous n'avons compté "très souvent" et "tous les jours" que lorsque les médicaments avaient été absorbés pendant un an au moins.

Enfin, on remarquera la prédominance féminine dans la fréquence de l'absorption.

Les Symptomes ou maladies invoqués

Ils sont en rapport avec les grandes indications de ces médicaments.

- Grippes (ainsi que Rhumes, Fièvre, Angine, Rhino, pharyngites, cités ensemble car souvent confondues).....42 fois
- Migraines, Céphalées.....30 fois
- Douleurs.....18 fois
- Maux de dents.....14 fois
- Rhumatismes (Arthrose, Lombalgie, Sciatiques, Polyarthrite rhumatoïde).....14 fois
- Règles douloureuses.....10 fois

Les douleurs abdominales, l'artérite, les coliques néphrétiques, les infections urinaires ne sont pas citées plus de 3 fois. Il y a eu 2 sans réponses.

Ce sont les malades disant prendre de la phénacétine "occasionnellement" qui ont cité le plus de "grippes". Les épisodes grippaux nous paraissent d'ailleurs être une des seules indications réellement utile et sans risque de la phénacétine.

Conjoints - Fréquence d'absorption

Femmes (épouses des malades)		Hommes (époux des malades)	
Pas de réponse :	31	Pas de réponse :	37
Jamais :	37	Jamais :	44
Occasionnellement :	10	Occasionnellement :	10
Souvent :	1	Souvent :	1
Très souvent :	2	Très souvent :	1
Tous les jours :	1	Tous les jours :	1

Ensemble

		%			%
Pas de réponse	68		Souvent	2	1,8
Jamais	81	75	Très souvent	3	2,7
Occasionnellement	2	18	Tous les jours	2	1,8

Il y a donc 68 sans réponses sur 176 questionnaires dues au célibat, au veuvage, ou à des négligences. Les différences très nettes avec les malades hospitalisés peuvent s'expliquer de plusieurs façons : tout d'abord on connaît mieux les médicaments que l'on prend soi-même et il est probable que la réponse "jamais" donnée par certains malades recouvre plus une ignorance qu'une affirmation ; ensuite, la population des conjoints est à priori une population en bonne santé et moins consommatrice de médicaments.

Au niveau des motifs invoqués, les céphalées citées 14 fois viennent nettement en tête. On trouve ensuite l'arthrose et les lombalgies 5 fois, les grippes 4 fois seulement, les douleurs 4 fois, les maux de dents 2 fois. Le petit nombre de "grippeé est peut être du au fait que l'on se souvient plus facilement du médicament que prend son conjoint pour des symptomes pénibles et récidivants que pour des épisodes grippaux passagers.

Au total, si nous additionnons l'ensemble des malades et de leurs conjoints

- 51,7 % n'ont jamais pris aucun des médicaments cités
- 38,4 % en ont pris occasionnellement
- 5,6 % souvent
- 2,4 % très souvent
- 1,7 % tous les jours

Nous pouvons rapprocher ces chiffres du tonnage de fabrication donné plus haut, en faisant 2 hypothèses qui nous semblent raisonnables :

- ramener à 110 tonnes la consommation adulte réelle en enlevant à 140 tonnes, 5 tonnes de consommation infantile et 25 tonnes de phénacétine achetée mais non consommée
- évaluer à 2 grammes soit 10 comprimés à 200mg par ans la consommation annuelle de phénacétine pour les personnes disant en absorber "occasionnellement".

Après calcul, on parvient aux chiffres suivants :

- 38,3 % de la population consommeraient 27,4 tonnes alors que 82,6 tonnes seraient absorbées par 9,7 % de la population.

Ce sont les chiffres qui nous paraissent les plus crédibles car si notre enquête présente des différences avec la consommation réelle, celles-ci seront plus nettes au niveau des petits pourcentages.

Nous pourrons néanmoins essayer d'affiner ces chiffres en faisant l'hypothèse d'une consommation de phénacétine de 10g par an (50 comprimés à 200g) pour les personnes estimant en prendre "souvent". Dans ce cas, 62,6 tonnes seraient absorbées par 4,1 % de la population adulte. Cela correspondrait à 42 grammes par personnes et par an. A ce rythme, le kilo est absorbé en 20 ans environ. 42 grammes équivalent à 210 comprimés à 200 mg soit 4 comprimés par semaine seulement. Il est certain que ces chiffres sont largement dépassés par de nombreux malades. Bien que reposant sur des hypothèses, ils sont un argument supplémentaire en faveur de la fréquence de la néphropathie.

C H A P I T R E III

Essai d'une évaluation de la fréquence de la néphropathie aux analgésiques en France Ses caractéristiques

A) LE QUESTIONNAIRE

Afin de connaître, sur le plan national, la fréquence de la néphropathie par abus d'analgésiques, nous avons pensé que le meilleur moyen était d'adresser à chaque service de néphrologie et d'hémodialyse du territoire, un questionnaire à remplir pour chaque malade atteint de cette maladie.

Il y figure, outre des renseignements d'état civil :

- une rubrique sur la situation familiale puisque la littérature nous signalait une grande fréquence de situations familiales pathologiques ;
- un chapitre "antécédents" pour connaître l'incidence des antécédents uro néphrologiques et psychiatriques, les auteurs étrangers insistant sur la fréquence des pyélonéphrites et sur l'importance du profil psychiatrique ;
- des questions sur les habitudes toxiques des malades puisqu'une association avec d'autres toxiques est fréquemment observée ;
- des renseignements portant sur l'intoxication et la néphropathie elle-même avec
  - . la date de découverte de la maladie, pour connaitre la fréquence annuelle ;
  - . le caractère familial ou non de l'intoxication et ses motifs, puisque plusieurs membres d'une même famille sont souvent atteints ;
  - . le nom de la (ou des) spécialité utilisée avec la quantité ingérée, la durée de l'intoxication, la dose totale absorbée en Kilo ;
  - . le mode d'obtention du médicament ;
- enfin, une série d'indications pour nous permettre de chiffrer le coût de la maladie : nombre de journées d'hospitalisation, de mois d'arrêt de travail, d'éventuelles séances de dialyse voire de greffes rénales, avec le coût en francs de ses prestations. Cette partie étant la plus difficile à remplir, nous précisons que nous nous contenterions d'approximations dans ce domaine.

B) RESULTATS

Les résultats de ce questionnaire sont pour l'instant trop fragmentaires et incomplets pour que nous puissions les publier dans ce travail. Il serait en effet, souhaitable que nous obtenions un minimum de 50 % des réponses pour pouvoir tirer des conclusions significatives, et que dans ces réponses figurent la majorité des

gros centres français. Cette enquête nationale se poursuit donc, un peu plus longue que prévue, et devrait nous permettre à terme, de connaître la fréquence réelle de la maladie. Ces résultats que nous espérons les plus complets possibles feront l'objet d'une autre publication.

C) LES CAS DIJONNAIS ET LYONNAIS

Les résultats pour l'instant trop partiels de notre enquête nationale nous ont conduit à travailler sur les cas dijonnais, auxquels nous avons ajouté les observations du service de néphrologie de Lyon (Prof. J. TRAEGER, Prof. agrégé P.Y. ZECH) où nous nous sommes rendus pour consulter les dossiers.

Ces cas de néphropathie chronique aux analgésiques représentent donc une série homogène de 33 malades dont la maladie a été diagnostiquée entre 1971 et 1978.

- 11 proviennent de la Clinique de Néphrologie et des Maladies Métaboliques du Centre Hospitalo-Universitaire de Lyon (Mr le Professeur J. TRAEGER)
- 2 du service de Monsieur le Professeur Cl. KLEPPING (hépato-gastro-entérologie) de DIJON
- 20 du recrutement néphrologique de l'unité de Néphrologie de la Clinique Médicale du Centre Hospitalo-Universitaire de Dijon (Monsieur le Professeur P. CORTET - Monsieur le Professeur agrégé G. RIFLE)

Il s'agit sans aucun doute de la série la plus importante jamais publiée en France, et elle peut être comparable, au niveau de certaines caractéristiques aux séries étrangères.

Nous avons éliminé de ce groupe un certain nombre de malades abusant d'analgésiques mais qui ne présentaient pas de critère certain d'atteinte rénale. Nous n'avons en effet retenu le diagnostic de néphropathie interstitielle chronique aux analgésiques que dans les cas où les observations répondaient aux critères suivants :

- une azotémie et une créatininémie élevéee
- une protéinurie des 24 heures inférieure à 1 gramme
- des signes de néphrite interstitielle à l'urographie intraveineuse et notamment des images de nécrose papillaire en l'absence de toute cause urologique (cystographie rétrograde systématique) ou de suspicion de maladie héréditaire
- une dose totale de phénacétine absorbée au moins égale à 1 Kg
- l ' absence d'antécédents diabétique, hyperuricémique, néphrotoxique, dysplasique rénal, ou de syndrome glomérulaire aigu
- éventuellement des preuves histologiques par biopsie ou nécropsie.

ABREVIATIONS UTILISEES

A.V.C. : Accident vasculaire cérébral
Cig. : Cigarettes
Col.Néph. : Coliques néphrétriques
Cp. : Comprimés
EER : Epuration extra-rénale
E.G.: Etat général
F : Féminin
H.P. : Hôpital psychiatrique
HTA : Hypertension artérielle
IRA : Insuffisance rénale aigüe
IRC : Insuffisance rénale chronique
KC : Cancer
S.N. : Syndrôme néphrotique
S.P. : Sans profession
S.S. : Sécurité Sociale
T.S. : Tentative de suicide
Tbc : Tuberculose

NOM	AGE SEXE	PROFESSION	SITUATION FAMILIALE	ANTECEDENTS URO-NEPHRO	ANTECEDENTS PSYCHIATRIQUES	HABITUDES TOXIQUES	MOTIF DE L'ABUS	SPECIALITES	QUANTITE QUOTIDIENNE INGEREE	DUREE DE L'INTOXICATION	DOSE TOTALE ABSORBEE	E.E.R. ou GREFFE	I.R.C.	CIRCONTANCES DE DECOUVERTES
PER...	F/62	Commerçante	Mariée	Cystites H.T.A.	-	-	Céphalées	VEGANINE	3-4cp.	7-8ans	2-2,5Kg	-	+	Urée augmentée au cours d'un bilan systéma.
CIU...	F/61	S.P.	Mariée	Cystites	T.S. à l'Optalidon	OPTALIDON	Migraines	COMPRALGYL VEGANINE	1-2 cp. 2-3 sup/ semaine	?	1,5Kg	-	+	Anémie - Baisse E.G. et créati.
JEA...	F/68	S.P.	?	-	Séquelles psychiques après AVC	-	?	VEGANINE	4 à 6 cp.	10 ans	4-5 Kg	-	+	Sydrôme confusionnel avec urée nne élevé
VEL...	H/56	Ouvrier	Célibataire	Protéinurie	-	Tabac Alcool (désintox.)	Céphalées	VEGANINE	5 à 7 cp.	15 ans	8 Kg	-	+	Urée élevée au cours d'une hospitalisation
MOI...	H/68 décédé 1Kc es	Inspecteur S.S. retraité	Marié	Prostatectomie-orchite bilatérale	-	Tabac 20cig/j.	Céphalées	VEGANINE	6 par semaine	15 ans	1-1,2 Kg	-	+	Urée élevée au cours d'une hospitalisation
MON...	F/40	Employée de maison	Veuve	Infection urinaire HTA	-	OPTALIDON	Céphalées	VEGANINE	1-2 sup. ou cp 15 jours/ms.	Plusieurs années	?	-	+	Bilan H.T.A.
GAR...	F/63 décédé	Retraitée	Mariée	-	-	Corticoïdes	?	VEGANINE	?	?	?	1 EER	+	Atteinte E.G. IRA par nécrose papil.bilatér.
MAR...	F/41	Comptable	Mariée	-	Terrain psychique particulier	-	?	VEGANINE	5 cp.	13-14ans	7 Kg	-	+	Nécrose papillaire
BOS...	F/68	Retraitée	Mariée	Cystites et Phématurie HTA	-	-	Coxalgie	CROIX BLANCHE	2-3 cp.	45 ans	11,5 Kg	1 EER	+	Atteinte E.G. IRA fonctionel le sur IRC
MUG...	F/32	Ambulancière	Mariée	HTA-Lithiases urétérales	Anxiété	OPTALIDON	Céphalées B-Etre	VEGANINE ALGOCRATINE	4-6/sem. 6cp./mois (s-estimé)	17 ans 10 ans	1,2 Kg	160 EER gref.	+	Crises de coliques néphrétique
BUI...	H/40	Chef d'équipe bâtiment	Marié	Protéinurie isolée	Anxiété	Tabac 20cig./J	Céphalées (sinusi)	VEGANINE	4-5 cp.	6 ans	2-2,2 Kg	-	-	Bilan protéinurie
DEP...	F/60	Commerçante	Mariée	Urée lors d'1 grossesse-1 crise col.né.	-	-	Douleurs Asthénie	VEGANINE	2 cp.	?	3-5 Kg	420 EER	+	Hospitalisation pour asystolie
VER...	F/39	?	Mariée	Pyelonéphrite	-	-	Céphalées	VEGANINE	2-6 cp.	5 ans	2 Kg	-	-	Infec.uri.fréquentes-
GRA...	F/58	S.P.	Mariée	H.T.A.	-	-	Céphalées.Dysménorrhée	NOPIRINE VICARIO	?	? 50 flac. en tout	0,5 Kg à 1 Kg	-	+	Bilan de Santé

BER...	F/71	?	2 fois veuve	Albuminurie au cours d'1 grossesse	-	-	?	VEGANINE	2 cp./ semaine	25 ans	650g	-	+	Urée élevée au cours d'1 hospitalisat.
CAM...	F/48 Décédée	Commerçante	veuve	H.T.A.	Familiaux	Aspurine OPTALIDON +++	Céphalées	SALGYDAL	2 gelules 2 suppos.	20 ans	?	150 EER	+	Bilan H.T.A.
PIG...	H/46	Chauffeur du Bus	Marié	Tbc rénale protéinurie	-	Tabac 20cig./J	Céphalées	COMPRALGYL VEGANINE	6à8/jour 2à3/sem.	15 ans	2,5 Kg	-	+	Bilan rénal
PIG...	H/52	Maçon	Marié	Protéinurie (angines)	-	-	Cépha. Séquel. méning.	VEGANINE COMPRALGYL	4cp./J.	34 ans	10 Kg	-	+	Bilan H.T.A. et albuminurie
VIN...	F/59	S.P.	Mariée	-	Dépressive	-	Migraines	COMPRALGYL SALGYDAL	10cp./J. 4cp./J.	Plusieurs années	?	-	+	Urée élevée au cours d'un bilan pré.opér.
BAI...	F/51	?	Mariée	Coliq.néphr. HTA Cystites	-	-	Céphalées	VEGANINE	9 à 12	3 ans	3Kg	-	+	Bilan HTA
ALI...	F/49	S.P.	Mariée	-	Séjours HP pour dépr.	Laxatif. Psychotro	Migraines	VEGANINE	4cp/sem.	20 ans	1-1,5 Kg	-	+	Hypokaliémie
MAR...	F/33	Agent Ecole	Divorcée remariée	Pyelonéphrite Coliques néphritiques	-	Café	Phléb. Superf.	ASPEGIC UPSA	10 sach. 6 cach.	4 mois	1Kg	-	+	Pyclonéphrite et coliq.nép. itératives

"OBSERVATION PROVENANT DU RECRUTEMENT NEPHROLOGIQUE DE L'UNITE DE NEPHROLOGIE DE LA CLINIQUE MEDICALE DU C.H.U. de DIJON, et du service de Monsieur le Professeur C.KLEPPING "

NOM	AGE SEXE	PROFESSION	SITUATION FAMILIALE	ANTECEDENTS URO-NEPHRO.	ANTECEDENTS PSYCHIA-TRIQUES	HABITUDES TOXIQUES	MOTIF DE L'ABUS	SPECIALITES	QUANTITE QUOTIDIENNE INGEREE	DURRE DE L'INTOXICATION	DOSE TOTALE ABSORBEE	EER ou GREFFE	I.R.C.	CIRCONSTANCES DE DECOUVERTES
DOR...	F/51	En Invalidité	Mariée	-	Neurodystonie	-	Céphalées	9 spécial. différentes	?	Plusieurs Années	Plus. Kg	-	+	Bilan en neuro: urée élevée
HER...	F/66	Vendeuse retraitée	?	Cystite	-	Autres Antalgiques	Séquelle doul. interv. ménin.	COMPRALGYL	4 à 6 cp	13-14ans	4,5Kg	-	+	Bilan anémie
CAR...	H/53	Peintre en bâtiment	?	Poussée I R	-	?	Céphalées au toluène	VEGANINE	2 à 3 cp	10 ans	2-2,5Kg	-	+	Urée élevée au cours d'1 bronchite
BER...	F/55	Infirmière	Mariée	Albuminurie Infections Urinaires	-	10cig./J Antibiotigues	Asthénie	VEGANINE	4cp.	25 ans	6-8 Kg	-	+	Bilan IRC
DUR...	H/28	Monteur Charpente	Célibataire	S.N. Agénésie rén.G.HTA Ant. Fam.Lithiase	-	-	Céphalées	VEGANINE	5cp.	10 ans	4 Kg	-	+	Bilan Protéinurie
FER...	H/34	Expert Auto	Marié	H.T.A.	Dystonie	20cig./J	Sans Raison	VEGANINE	8cp.	Nombr. Années	?	-	+	Hémorragie digestive
NAF...	F/50	?	Mariée	H.T.A.	Dystonie Dépressive	-	Céphalées	VEGANINE	6cp.	4-6 ans	2,5 Kg	-	+	Bilan urée élevée
JAC...	F/71	Retraitée femme de serv. Hop.	?	H.T.A.	-	-	?	?	10/20cp par mois	5-10ans	?	_	+	Bilan IRC
CHE...	F/53	?	?	-	-	-	Céphalées	VEGANINE	4-5cp.	15-20	6Kg	2 EER	+	IRA par septicémie à E. Coli.
BOU...	F/41	S.P.	Mariée	Albuminurie	Dystonie	-	Migraines cataménia.	VEGANINE	?	10 ans	1Kg	-	+	Bilan Protéinurie
BRE...	F/54	Femme de ménage	Mariée	Cystites	-	Laxatifs	Céphalées Arthrose	VEGANINE	8-10cp.	10 ans	7,3 Kg	-	+	Atteinte EG Douleurs fosse iliaque

"OBSERVATIONS DE LA CLINIQUE DE NEPHROLOGIE ET DES MALADIES METABOLIQUES DU CENTRE HOSPITALO-UNIVERSITAIRE DE LYON"

Nous n'avons pas éliminé les antécédents infectieux, le rôle exact de ceux-ci n'étant toujours pas déterminé avec exactitude.

Une ponction biopsie rénale n'a été faite que dans trois cas où ce geste ne présentait pas de danger majeur pour sa réalisation (rein atrophique par exemple).

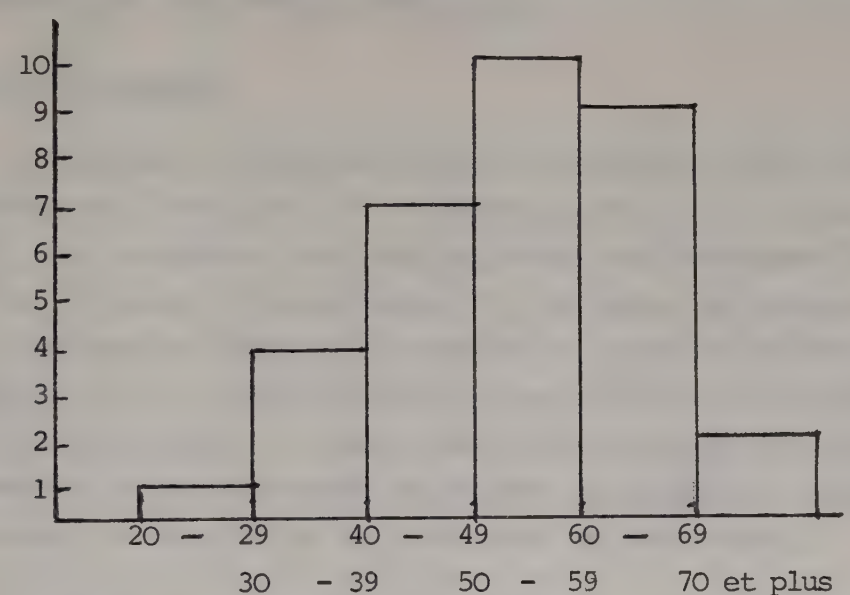
Nous avons dressé un tableau permettant horizontalement la lecture des principales données de l'observation, portées selon notre questionnaire. La lecture verticale de ce tableau nous permet de connaître les caractéristiques de notre série.

§ le Sexe

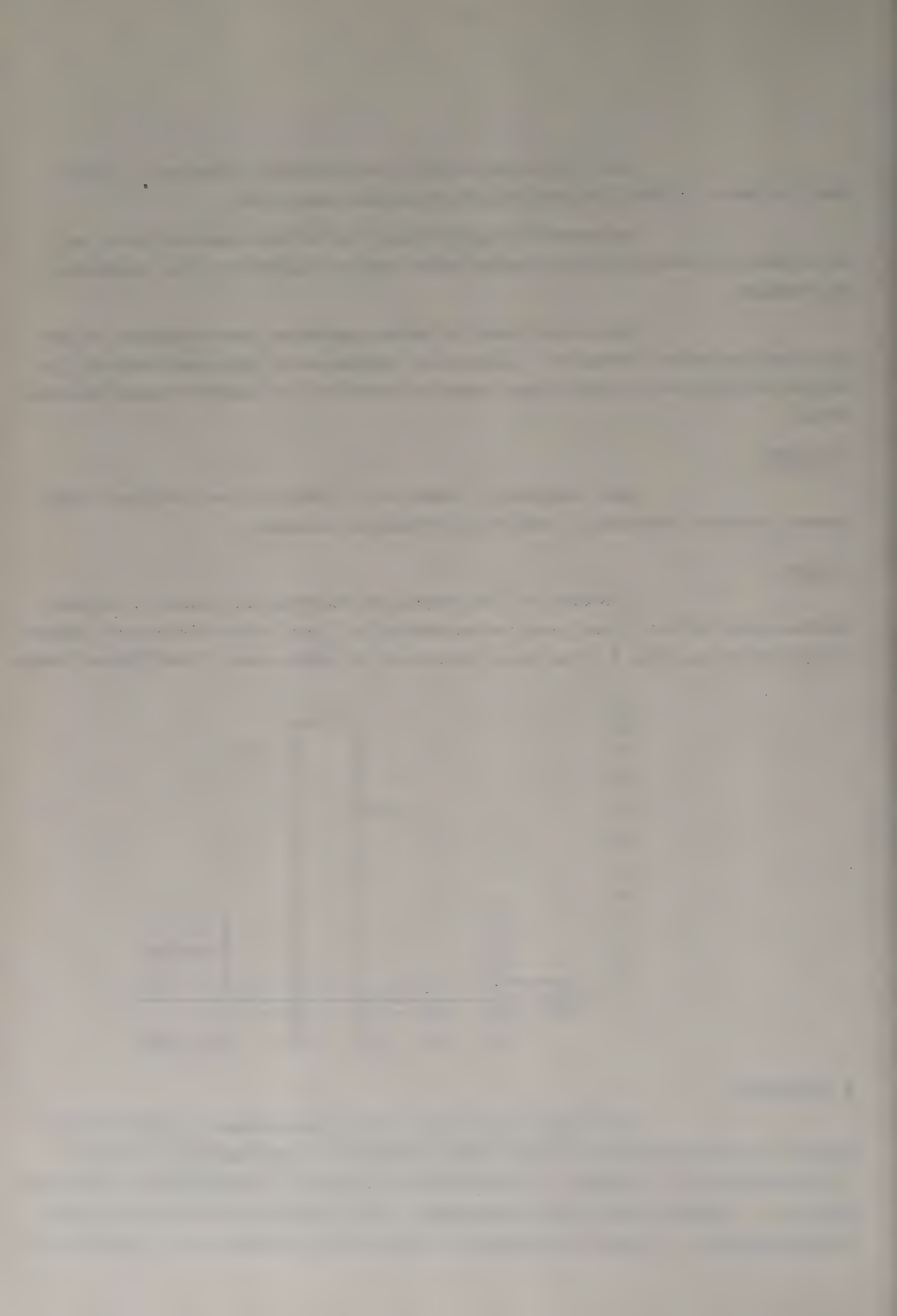
Nous totalisons 8 hommes et 25 femmes soit un homme pour trois femmes, résultat comparable à ceux de la littérature étrangère.

§ L'Age

Il s'agit de l'âge auquel est découvert la maladie . Les âges extrêmes sont de 28 à 71 ans, avec une moyenne de 51,1 ans. Trois malades sont décédés à 48,63 et 68 ans, dont 2 d'une cause directement en rapport avec l'insuffisance rénale.



§ Profession

On ne note pas dans notre série de profession particulièrement exposée. Signalons néanmoins 6 femmes "sans profession", 4 professions du commerce, (3 commerçantes et 1 vendeuse), 3 professions de la santé (1 ambulancière, 1 infirmière et1A.S.H.) 3 malades travaillant dans bâtiment, dont la seule intoxication réellement professionnelle : il s'agit d'un peintre en bâtiment qui absorbait de la Véganine pour

lutter contre des céphalées induites par le Tolmène.

§ Situation familiale

Nous dénombrons :

- 25 marié(e)s
- 2 célibataires
- 4 veuves
- 1 divorcée
- 5 sans réponses

On ne remarque donc pas une fréquence plus grande de divorce ou de problèmes familiaux chez nos malades comme cela a été décrit par plusieurs auteurs. La plupart de nos malades sont au contraire mariés et ont des enfants. Cela n'est certes pas en soi un critère d'harmonie familiale mais montre, de même d'ailleurs que la situation professionnelle, que l'abus d'analgésiques ne toucherait pas en France exactement le même type de patient que l'alcoolisme, contrairement à d'autres pays où les milieux défavorisés et socialement marginalisés sont plus nettement atteints. Il est vrai qu'il est assez délicat de tirer des conclusions à ce niveau avec un échantillon aussi réduit numériquement.

§ Antécédents uro-néphrologiques

Les malades atteints de ce type d'antécédents sont finalement assez nombreux puisque sur 39 malades, 26 en présentent soit 78 %. Il est certain que, pour une part, ces antécédents sont des manifestations directement en rapport avec la néphropathie non encore diagnostiquée. Il n'en reste pas moins que certains antécédents sont antérieurs au début de l'intoxication, remontant parfois à l'enfance, et que d'autres ne font guère partie du tableau clinique de la maladie tel que nous l'avons décrit plus haut. On notera par la même occasion que le fait d'avoir des antécédents rénaux n'a guère dissuadé ces malades d'absorber de la phénacétine comme cela est pourtant recommandé par les fabricants de médicaments.
On relève

11 infections urinaires (pyelonéphrites, cystites, cystalgie
8 protéinuries
5 coliques néphrétiques et lithiases
1 tuberculose rénale
1 syndrome néphrotique
1 prostatectomie
1 orchite
1 "poussée d'urée"

Ces chiffres pourraient avoir tendance à prouver que la maladie trouverait sur des reins fragilisés un terrain plus propice à son installation, problème que nous avons déjà évoqué en étudiant les rapports entre analgésiques et infection urinaire.

§ Antécédents psychiatriques

C'est peut être dans ce domaine que nous obtenons les résultats les moins comparables aux séries étrangères. De réels antécédents psychiatriques, tels que tentatives de suicide, séjour en hôpital psychiatrique, traitement psychiatrique lourd sont rares, alors que par exeple, dans la série canadienne de WILSON (100) 36 % des malades ont des problèmes psychiatriques sévères.

12 de nos malades sur 33 soit 36 % présentent un terrain psychique particulier : il s'agit de psychasthéniques, de petits déprimés, d'anxieux et de dystoniques mais aucun , du moins en ce qui concerne la série dijonnaise, ne correspondait au profil du toxicomane décrit par certains. Il semblerait par ailleurs, bien qu'on ne puisse avoir de certitude absolue dans ce domaine, qu'aucun de nos malades dijonnais ait continué son intoxication après son séjour hospitalier (sauf peut être une patiente pour laquelle l'intoxication s'est poursuivie durant quelques mois).

En fait, bon nombre de nos malades nous ont semblé tout à fait normaux sur le plan psychique, cessant très volontiers leur abus à la première alerte sérieuse et estimant regrettable de n'avoir pas été avertis plus tôt du danger des médicaments absorbés, souvent pour des motifs organiques ou fonctionnels des plus réels. On retrouve donc bien certaines caractéristiques psychiques décrites par les auteurs étrangers mais celles-ci paraissent moins fréquentes et moins graves. Mais une véritable toxicomanie existe cependant en France : LEGER (57) décrit par exemple, l'observation d'une jeune femme qui déployait des trésors d'ingéniosité pour cacher ses comprimés de Compragyl lorsqu'elle était hospitalisée.

§ Les autres antécédents pathologiques sont très variés

Des antécédents de sinusite, de coxalgie, de méningite, de traumatisme crânien, d'arthrose justifient parfois la prise du médicament.

Remarquons que 4 malades présentent des antécédents de bacillose (1 primoinfection, 1 coxalgie, 2 tuberculoses pulmonaires) et que 3 ont subi une hysterectomie (43 % des malades de MURRAY (63) ont des antécédents de chirurgie gynécologique).

§ Autres habitudes toxiques

Elles sont difficiles à analyser car la question n'a pas toujours été abordée dans l'observation. Il est vrai que si un éventuel abus d'alcool et de tabac est systématiquement recherché, en revanche l'abus de café ou de laxatifs souvent décrit à l'étranger est rarement posé.

- Un fait est assez net : l'alcool est exceptionnellement associé aux analgésiques dans notre série. 1 seul cas est cité, et encore s'agit-il d'un éthylisme modéré. Nous y voyons deux raisons vraissemblables : la prédominance féminine et le fait que, comme le soutient MURRAY (63) la dépendance féminine aux drogues est l'équivalent de l'alcoolisme chez l'homme.

- Le tabac est cité 5 fois à 20 cigarettes par jour, ne touchant que des hommes (5 sur 8). 39 des 51 patients de MURRAY étaient des fumeurs.

- 6 malades abusent d'autres analgésiques que la phénacétine, essentiellement d'amidopyrine sous forme d'Optalidon. Pour une malade, l'Optalidon dont la toxicité rénale semble prouvée (24) est vraissemblablement en cause, mais cette femme prenait également, à moindre dose, du Salgydal.

- Les laxatifs ne sont retrouvés que 2 fois mais seraient probablement plus nombreux si la question avait été posée systématiquement (15 malades sur 51 pour MURRAY).

- Le café n'est cité qu'une seule fois, au cours d'une observation que nous rapportons bien que n' entrantpas intégralement dans notre cadre : il s'agit d'une jeune femme ayant absorbé en 4 mois plus d'un Kilo d'aspirine pour une phlébite superficielle. Le profil psychiatrique sensiblement normal de cette malade nous permet d'affirmer qu'il n'existe pas de phénacétinomanie car elle ne fait aucune difficulté pour faire part des médicaments absorbés. Mais l'interrogatoire nous apprend qu'outre la prise en un laps de temps très court de fortes doses d'aspirine, cette patiente boit peu, et a présenté par le passé des épisodes de pyclonéphrite aigüe. Cette observation pose de nouveau le problème de la néphrotoxicité de l'aspirine dans certaines circonstances.

§ Date de découverte de la néphropathie

Il s'agit du moment où le diagnostic a été porté et non celui où la maladie s'est déclarée. Il s'est parfois écoulé plusieurs années entre ces 2 moments dans certaines observations.

2	néphropathies	ont été découvertes en	1971
3	"	"	1972
1	"	"	1973
5	"	"	1974
11	"	"	1975
5	"	"	1976
3	"	"	1977
3	"	"	1978

Le pic de fréquence enregistrée de 74 à 76 est peut être à mettre sur le compte d'une certaine sensibilisation qui a commencée à se revéler vers cette époque.

§ Motif de l'abus

Les migraines et céphalées sont de loin la cause la plus fréquemment évoquée (22 cas sur 28 dont le motif est connu soit 78 %).

L'asthénie, le bien être provoqué par la drogue sont beaucoup plus rarement cités (3 fois) mais ne sont pas spontanément avoués par les malades. Les causes d'origine organique sont rares : sinusite, dysménorrhée, migraines cataméniales, méningiome ne sont cités qu'une fois. Comme cela est fréquemment décrit, les céphalées dont souffrent certains malades cessèrent après l'arrêt de l'intoxication.

§ Habitude familiale

Cette notion n'a pas non plus fait l'objet d'une question systématique. Elle est pourtant retrouvée 5 fois dont 2 fois dans une même famille (frères). C'est souvent la mère qui est imitée et qui habitue ses enfants à la prise d'antalgiques.

§ Les spécialités en cause

VEGANINE* 24 cas soit 77 %
COMPRALGYL* 5 cas soit 16 %
SALGYDAL* 3 cas soit 9 %
CROIX BLANCHE* 1 cas
ALGOCRATINE* 1 CAS
NOPIRINE* 1 cas

En ce qui concerne la Véganine* ces chiffres sont sensiblement identiques à ceux de la littérature où des cas obtenus par questionnaire.

Septembre 71 et Juin 78, plus de 850 journées d'hospitalisation en CHU, près de 750 séances d'hémodialyse et 1 greffe rénale.

§ Insuffisance rénale

30 malades sur 33 soit 90 % sont insuffisants rénaux dont 3 ont été dialysés chroniques et 1 greffé. Dans la série canadienne de WILSON, 86 % sont des insuffisants rénaux. Ces chiffres nous amènent à évoquer :

§ les circonstances de découverte

Nous n'avions pas intégré cette question à notre questionnaire pour éviter de le surcharger, mais nous y avons répondu pour notre série car il nous semblait que la découverte de la néphropathie était souvent fortuite. De fait, dans 19 observations, c'est au cours de bilans systématiques, de bilans d'hypertension, ou d'une hospitalisation pour une cause sans rapport avec la néphropathie, que l'on a découvert une urée élevée et fait le diagnostic.

Les autres circonstances de découverte ont été :

- atteinte de l'état général : 4
- insuffisance rénale aigüe : 3
- Anémie : 2
- Nécrose papillaire : 2
- Infections urinaires et pyélonéphrites : 2
- asystolie : 1
- hypokaliémie : 1
- hémorragie digestive : 1

Ces chiffres sont assez différents de ceux que nous citons dans la première partie. Le caractère souvent un peu fortuit de la découverte montre que la maladie n'est pas systématiquement recherchée et il n'est pas interdit de penser qu'un certain nombre d'azotémies élevées chez des sujets agés ou porteurs d'antécédents infectieux rénaux, soient mises sur le compte du vieillissement, des infections, ou de la goutte, sans que l'on recherche d'autre cause et notamment la prise d'analgésiques. Si dans 2 ou 3 cas de notre série le diagnostic avait été fait directement par le médecin traitant, dans d'autres cas celui-ci ne s'était pas inquiété outre mesure d'une urée un peu élevée, avait prescrit un traitement symptomatique, et n'avait entrepris de bilan sérieux que lorsque le sujet était jeune, ou qu'il présentait un symptôme un peu alarmant.

Il est donc raisonnable d'émettre l'hypothèse qu'il existe en France un bon nombre de malades connus ou non comme de petits insuffisants rénaux, porteurs en fait d'une néphropathie aux analgésiques non diagnostiquée et dont ils ne souffrent pas, ou peu. Seuls quelques uns d'entre-eux, plus sensibles, plus intoxiqués, où dont le médecin traitant est sensibilisé au problème, parviennent à l'hôpital où d'ailleurs le diagnostic n'est pas forcément fait. Ainsi dans quelques cas de notre série, une période de latence parfois longue de plusieurs années s'est écoulée entre les premières manifestations de néphrite intestitielle et le moment où le diagnostic exact est enfin posé. Deux raisons essentielles à ces difficultés : l'insuffisance de l'interrogatoire et les réticences bien connues quant à l'aveu de la toxicomanie.

D) REVUE DE LA LITTERATURE FRANCAISE

Comme le souligne très justement LECHAT (56), il est surprenant de constater l'absence ou la rareté de publications d'auteurs français rapportant des cas personnels de néphropathie attribuables aux analgésiques. Il remarque que les 40 cas français rapportés par SHELLAY sont en fait des observations suédoises. En 1958, DORET (16) fait une communication devant la société médicale des hôpitaux de Lyon, mais cet auteur est Suisse.

En fait, il faut attendre 1966 pour voir apparaître les premières publications françaises sur la question. Au cours d'une confrontation publiée dans la Presse Médicale (14), CROSNIER se livre à une description très complète de la maladie. Il s'interroge sur le mécanisme intime des lèsions rénales, défendant la probabilité d'une toxicité directe de la phénacétine. Il estime voir "plusieurs cas par an" de néphropathies analgésiques. Dans le même article, RICHET rapporte qu'il a pris l'habitude de remettre aux malades de son service une liste polycopiée de plus de 100 noms où figurent toutes les spécialités connues pour contenir de la phénacétine. LAGRUE insiste sur le caractère psychopathique des malades en remarquant qu'il a eu l'occasion d'observer 4 abus prolongés de phénacétine associés à un abus de laxatifs. LEGRAIN décrit une observation. ROYER n'a constaté aucun cas chez l'enfant car la phénacétine est pratiquement abandonnée en Pédiatrie. Enfin, HAMBURGER conclue en proposant l'inscription au tableau C des analgésiques à base de phénacétine.

Au cours de la même année, CROSNIER et JUNGERS (15) publient dans la "Vie Médicale" une nouvelle description de la maladie. Ils rapportent un cas typique

de nécrose papillaire. Cette même observation figure dans la thèse de TORK (67) de Décembre 1966, à laquelle, CROSNIER et JUNGERS ont d'ailleurs contribué. TORK a repris sur les 7000 dossiers du Service de Monsieur le Professeur HAMBURGER, 800 cas de pyelonéphrite chronique dont il analyse 50 observations à diagnostic douteux ou inconnu, pour finalement retirer 5 observations de néphrite aux analgésiques dont une à l'aspirine seule. Il s'agissait de 3 hommes et 2 femmes, de 45 à 65 ans. L'évolution a été favorable pour 4 malades, avec stabilisation de l'insuffisance rénale, émaillée de complications pour une patiente et d'une poursuite de l'intoxication pour une autre. Les doses absorbées allaient de 3 à 8 Kilos de phénacétine. Dans un cas, il s'agissait d'une toxicomanie familiale. TORK pense que la nécrose papillaire est peu fréquente puisqu'il n'en observe qu'une. Il estime d'ailleurs que la fréquence de cette néphropathie est faible en France, puisqu'inférieure à 1 % du total des néphrites interstitielles du service. Il conclue ainsi:"Il est vraissemblable qu'en la soupçonnant de parti pris devant toute néphrite interstitielle primitive ou toute nécrose papillaire non diabétique, sa fréquence augmentera notablement dans les années à venir sans toutefois atteindre l'importance qu'elle a eu dans les pays scandinaves et en Suisse".

Toujours en 1966, GUENEL et Coll. rapportent le cas d'une femme qui avait absorbée en 20 ans, 3 Kilos de phénacétine et qui présente une néphrite chronique avec nécrose papillaire. Ces auteurs estiment que la découverte de telles lèsions doit toujours faire rechercher l'abus d'analgésiques, puis ils s'interrogent sur la fréquence en France de la néphropathie. (37)

En 1967, dans les annales médicales de Nancy, HURIET (41) décrit 4 observations ; il insiste sur le psychisme particulier des malades : ainsi cette malade hospitalisée dans un tableau très grave de pyélonéphrite suraigüe et qui ne voulut à aucun moment admettre sa toxicomanie. HURIET attire également l'attention sur le fait que 2 de ses malades présentaient d'importants antécédents uro-néphrologiques (adenomectomie prostatique et néphrectomie pour lithiase) d'où une interprétation de ces cas rendue plus difficile.

En 1969, BAGROS(2) rapporte l'observation d'une femme de 38 ans, ayant absorbé plus de 7 Kilos de phénacétine et présentant une nécrose papillaire. En 1971, FRIES (29) publie dans la "Revue du Praticien" une mise au point des connaissances les plus récentes en matière d'intoxication chronique par la phénacétine. Son étude est particulièrement complète et utile mais l'auteur n'y présente pas d'observation personnelle.

La même année, dans une étude très bien documentée intitulée "La phénacétine vous menace", la revue "Que Choisir", de l'Union Française des Consommateurs, publie la première mise en garde concernant la phénacétine en direction du public (102). Cet article dénonce l'insuffisance des précautions d'emploi au niveau de certains produits, et souligne qu'il est urgent de mettre fin à la vente libre de la phénacétine, car on estime à"plusieurs centaines" le nombre de lèsions rénales observées chaque année.

LEGER (57) soutient en 73, sa thèsede Médecine sur "Phénacétine, méthémoglobinémie et néphrite interstitielle". Il y rapporte 4 observations de néphropathies et décrit très complètement les caractéristiques de la maladie. Il conclue sur la nécessité des infections urinaires pour induire une nécrose médullaire. En 1974, les néphropathies aux analgésiques sont l'objet d'un numéro complet de la revue "Thérapie" rapportant les communications faites le 1er Décembre 1973 au cours de la séances commune de la société française de Néphrologie et de la société française de thérapeutique et de pharmacodynamie. Mais les seuls travaux cliniques émanant d'auteurs français sont relatifs à des intoxications aigües par la glafémine. Enfin, en 1976, LAGRUE (53) publie dans le Concours Médical un article dégageant les aspects les plus intéressants révélés lors de la séance rapportée plus haut, mais il ne fait pas état d'observations personnelles.

Cette revue de la littérature française est peut-être incomplète. Mais en tout état de cause, les publications dans le domaine de la néphropathie aux analgésiques restent assez rares : 11 en tout seulement en 12 ans. Nous avons donc dénombré entre 63 et 72 un total de 14 cas découverts, à propos desquels nous pouvons donner quelques chiffres, très comparables à ceux vus plus haut. On compte 10 femmes et 4 hommes dont l'âge moyen est de 53,7 ans. 7 de ces malades présentaient des antécédents uronéphrologiques, 5 un terrain psychique pathologique. Les migraines et céphalées restent le motif d'abus majeur, de même que la VEGANINE* est responsable de la néphropathie dans 10 observations. La dose totale absorbée va de 2 à 18 Kg pour une durée d'intoxication allant de 5 à 20 ans. Tous les malades sont des insuffisants rénaux et la vérification biopsique ou nécropsique a toujours montré des lèsions de néphrite tubulo-interstitielle.

E) ESSAIS DE CALCUL DE LA FREQUENCE NATIONALE, A PARTIE DES CAS REGIONAUX

Notre série dijonnaise totalise donc 20 cas (nous éliminons pour cette extrapolation axée sur la notion d'analgésiques contenant de la phénacétine, les 2 cas qui sont imputés à l'aspirine seule et au pyramidon).

La série lyonnaise comporte 11 cas.

Nous avons relevés 13 cas dans la littérature, et 11 cas nous ont déjà été envoyés en réponse au questionnaire. Cela porte à un total minimum de 55 les cas diagnostiqués en France entre 1963 et 1978.

Mais il est bien évident que nous ne pouvons faire d'extrapolation à partir de ces cas,tant il est vrai qu'ils ne représentent aucune unité, ni dans le temps, ni sur le plan territorial.

A partir de nos cas régionaux, 2 cas de figure sont envisageables : nous pouvons extrapoler uniquement à partir des cas dijonnais, ou extrapoler à partir des 2 séries lyonnaise et dijonnaise totalisées.

L'extrapolation à partir des observations dijonnaises présente l'avantage d'être peut-être plus proche de la réalité puisqu'on peut penser que le diagnostic a été fait dans la plupart des cas. Mais la comptabilisation des cas lyonnais, où proportionnellement la néphropathie est 5 fois moins fréquente qu'en Bourgogne, permet justement d'introduire un élément modérateur, pour le cas où la maladie serait particulièrement répandue en Bourgogne.

La population de la Bourgogne compte environ 1,5 million d'habitants. Nous pouvons penser que le service de Néphrologie recouvre environ 1 million d'habitants, les populations du Nord et du Sud de la région étant attirées vers Paris et Lyon.

En 7 ans, de Septembre 1971 à Mai 1978, 20 cas de néphrite chronique par abus d'analgésiques contenant de la phénacétine y ont été découverts, ce qui correspondrait pour l'ensemble du pays et pour la même période à

1 000 C A S

Le service de Néphrologie de Lyon recouvre une population de 3 millions d'habitants environ (départements du Rhône, de l'Ardèche, de la Haute-Loire, de la Drôme, de la Loire et de l'Ain). En 7 ans, les 2 services ont donc diagnostiqué 31 cas pour 4 millions d'habitants environ soit pour l'ensemble de la France

400 C A S environ

Cela aboutit à une fourchette de

50 à 150 nouveaux cas par an

et de

1 à 3 cas par million d'habitants et par an

Ce chiffre peut être vérifié. Nous avons vu plus haut que la consommation de phénacétine par an et par habitant était en France de 2,7 grammes. Or en Australie, selon KINCAID-SMITH, la fréquence de la néphropathie est de 50 par million d'habitants et par an pour une consommation de 40 grammes par habitant. Si on estime que les proportions entre la quantité absorbée par tête d'habitant et l'incidence de la néphropathie sont respectées (et nous ne voyons pas pourquoi elles ne le seraient pas), on aboutit au chiffre de 3,37 soit

3 à 4 C A S par million d'habitants et par an

Notons que ce chiffre est plus proche de l'extrapolation à laquelle nous parvenions avec les cas dijonnais seuls, ce qui prouverait que ceux-ci seraient les plus en rapport avec la réalité.

Au niveau des dialysés chroniques, l'extrapolation est plus délicate puisque portant sur de plus petits nombres. On aboutit en appliquant nos chiffres à un total de

50 à 150 dialysés chroniques sur 7 ans

soit

7 à 21 nouveaux dialysés chroniques par an

Rappellons qu'il y avait en 1976, 5650 dialysés chroniques en France et qu'on estime à 50 par million d'habitants et par an le nombre des nouveaux dialysés, soit 2500 par an.

Dans ces conditions, le pourcentage national de dialysés chroniques atteints d'une néphropathie aux analgésiques serait de 0,28 à 0,84 %.

A DIJON, pour une période de 5 ans (1972-1977), 3 malades sur 115 insuffisants rénaux pris en charge sur un programme d'hémodialyse itérative, étaient atteints d'une néphrite interstitielle aux analgésiques, soit 2,6 %.

Ces chiffres peuvent être rapprochés de ceux fournis dans le rapport de 1976 de l'E.D.T.A. (European Dialysis and Transplant Association).

En 1976, 679 soit 1,4 % de l'ensemble des néphropathies dialysées ou greffées étaient dues aux analgésiques, dont 235 soit 2,7 % avaient débuté leur traitement en 1976.

Sur le total des greffes rénales, 1,4 % ont été motivées par la néphropathie aux analgésiques. Les 5650 dialysés chroniques français représentent 20 % du total des dialysés européens.

Si le pourcentage de 1,4 % comprenant l'ensemble des dialysés et des greffés est respecté

80 MALADES auraient été dialysés en 76, et 28 auraient commencé leur traitement cette année là. Ce chiffre se situe en dehors de notre fourchette de 7 à 21 nouveaux malades dialysés chaque année, obtenue à partir de notre extrapolation, mais il en est très voisin.

Si l'on estime que la consommation d'analgésiques à base de phénacétine est inférieure en France à la moyenne européenne, on peut penser que la réalité se situe au niveau supérieur de cette fourchette c'est-à-dire environ de 20 cas nouveaux dialysés chaque année. Si la consommation d'analgésiques est moyenne, il faut dans ce cas considérer que nous avons probablement sous-estimé dans nos deux séries la fréquence réelle de cette néphropathie.

C H A P I T R E IV

Essai de l'évaluation du coût de la maladie.

A partir des chiffres de fréquence et de ceux de notre série, il est possible d'avoir une idée approximative du coût de la néphropathie aux analgésiques contenant de la phénacétine.

En totalisant les journées d'hospitalisation en C.H.R. (400 F en moyenne), les séances d'hémodialyse (1800 F en moyenne) et une greffe rénale, le traitement des 20 malades dijonnais a coûté en 7 ans :

Journées : 700 x 400.....= 280 000 F
Séances d'hémodialyse : 750 x 1800.....=1350 000 F
Greffe : 1 x 100 000.....= 100 000 F
1730 000 F

Ce chiffre pour être extrapolé à l'ensemble du pays, doit subir une modification en baisse au niveau du prix moyen de la séance d'hémodialyse celui-ci étant d'environ 1200 F pour la période de 7 ans considérée.

Une fois cette correction apportée, on parvient au chiffre de 64 millions de Francs.

Le même calcul en regroupant les 2 séries et en extrapolant à 400 malades aboutit au total de 36 millions de Francs.

Soit de 5 à 9 millions de Francs par an (500 à 900 millions anciens)

Ce sont les dépenses d'hémodialyse qui reviennent le plus cher, puisque l'addition des malades lyonnais, où il n'y a pas d'hémodialysés chroniques, n'augmente pas considérablement le coût de notre série.

Ces chiffres ne tiennent pas compte des séjours en clinique, hôpitaux de 2ème catégorie, maison de repos, consultations diverses, médicaments, examens complémentaires, transports, prestations de sécurité sociale, qui les majoreraient peut-être de 100 %.

Ils ne sont évidemment en rien comparables aux ravages occasionnés par la cirrhose éthylique du foie ou les cancers bronchiques et bronchites chroniques causés par le tabac.

Mais la grande différence avec ces toxiques est que l'on dispose de moyens relativement faciles pour contrôler et réduire presque immédiatement la consommation des analgésiques à base de phénacétine.

C O N C L U S I O N

En 1974, LECHAT concluait son article pour Thérapie en se demandant si les néphropathies aux analgésiques étaient en France un problème méconnu ou inexistant. Nous pensons, au vu des chiffres que nous avons avancés au cours de ce travail pouvoir répondre à cette question. Le problème n'atteint certes pas l'ampleur des pays scandinaves, de la Suisse ou de l'Australie, mais il est largement méconnu en France.

Dans certains cas, l'abus d'analgésiques relève d'une toxicomanie. Il dépend alors de raisons très profondes et n'est pas directement en rapport avec une législation et un contrôle qui seraient insuffisants. La suppression totale de la phénacétine, mesure théoriquement et pratiquement envisageable, ferait certainement disparaître en 20 ans la néphrite interstitielle chronique. Elle ne fera disparaître ni le toxicomane ni ses motivations.

Mais dans de nombreux cas, il s'agit plus simplement de la part des utilisateurs de faiblesse et surtout d'ignorance. Pour ces malades, un certain nombre de mesures techniques et prophyllactiques seraient dès maintenant applicables et efficaces.

Tout d'abord, une information et une prise de conscience des médecins et des pharmaciens est indispensable de façon à ce qu'ils limitent la prescription et la distribution de ces produits, d'autant qu'il existe suffisamment de spécialités moins dangereuses. De plus, les médecins ou les pharmaciens ont un rôle irremplaçable au niveau de l'information sanitaire et de la mise en garde des malades.

Sur le plan de l'information des utilisateurs, outre une publicité sur les dangers de la phénacétine, on pourrait proposer que les précautions d'emploi soient rédigées différemment. Par exemple : "Attention ! ce médicament contient de la phénacétine = toute utilisation continue, prolongée, ou régulière, est dangereuse car elle peut provoquer une maladie rénale grave (néphrite interstitielle) et des troubles sanguins (méthémoglobinémie). Il est rigoureusement contre indiqué en cas d'antécédents de maladie rénale ou sanguine".

Au niveau des fabricants, plusieurs mesures sont possibles, outre une information correcte : la suppression de toute indication de maladies ou de troubles chroniques, la diminution des doses de phénacétine, de façon à parvenir à un maximum de 0,500 grammes par 24 heures, la suppression des conditionnements de plus de 30 unités, la substitution progressive de la phénacétine par le paracétamol ou un autre produit inoffensif de façon à déboucher à terme sur le retrait complet de la phénacétine. Cette mesure nous semble envisageable car la phénacétine n'entrainant pas de pharmocodépendance majeure, il est peu probable que son retrait progressif entraîne un marché parallèle massif.

RINGOIR signale toutefois que lors d'un retrait de la phénacétine par un fabricant, certains malades n'obtenant plus le même effet stimulant de leur drogue, allaient chercher ce produit dans d'autres régions où l'on trouvait l'ancienne formule (82). Enfin, le législateur peut, quant à lui, prendre un certain nombre de mesures efficaces : l'obligation à une certaine unité et à plus de rigueur dans la présence et la formulation des précautions d'emploi, l'interdiction de toute publicité pour ces produits ce qui revient à la suppression du visa "Grand Public" accordé à certaines spécialités, et surtout la fin de la vente libre.

Cette mesure est depuis longtemps proposée en conclusion de presque tous les articles. Ainsi, HAMBURGER notait dès 1966 : "Il serait donc souhaitable que la législation française, suivant l'exemple de la Suède, instaure un contrôle de la délivrance de ces médicaments en les subordonnant à la prescription médicale ; l'inscription des analgésiques renfermant de la phénacétine au tableau C constituerait à cet égard une mesure simple et efficace". FRIES prévoyait en 1971 que les propriétés cancérigènes de la phénacétine sensibiliseraient l'opinion et mettraient fin à la vente libre des produits la renfermant. Il est vrai que les accidents spectaculaires frappent l'imagination : ainsi, la mise au tableau C de l'amidopyrine après qu'on ait décrit des aphasies médullaires mortelles. Mais, comme le souligne FRIES, "il est aussi fâcheux de mourrir d'insuffisance rénale que d'un cancer". (29)

Nous pensons avoir apporté dans ce travail des arguments chiffrés, aussi bien épidémiologiques qu'économiques qui devraient amener les pouvoirs publics à reconsidérer le problème. Nous avons également montré que ce n'était pas le fait du hasard si toutes les néphropathies étaient dûes à des spécialités en vente libre.

On pourra arguer que des accidents peuvent survenir avec n'importe

quel produit et que, par exemple, chaque année, plusieurs milliers d'hémorragies digestives dûes à l'aspirine sont traitées dans les hôpitaux. Mais nous ne voyons pas en quoi un effet néfaste justifierait la persistance d'un autre effet néfaste.

De même, le fait que dans certains pays voisins la situation soit pire qu'en France en matière de contrôle des médicaments ne nous paraît pas être un argument pour expliquer les carences de la législation française. Ce d'autant plus que les pays ayant pris des mesures sérieures à l'égard de la phénacétine n'ont eu qu'à s'en féliciter.

On nous objectera également qu'il est impossible, vu la demande, de ne pas tolérer d'analgésiques en vente libre. L'argument est, certes, valable. La douleur est certainement le plus pénible des symptômes même lorsqu'elle est d'origine bénigne. Mais le corollaire à cet argument est alors une population éduquée et informée, responsable et responsabilisée face aux problèmes de santé. Nous ne pensons pas que ce soit actuellement le cas, même si des efforts sont faits de tous côtés. Mais à court terme, le seul moyen efficace est le passage de la phénacétine au tableau C.

Le Ministère de la Santé montrerait par cette mesure sa volonté de prévention et son indépendance.

C O N C L U S I O N S

La néphropathie par abus d'analgésiques contenant de la phénacétine est certainement une réalité en clinique humaine ; nous en rappellons dans une première partie les caractères cliniques et la pathogénie qui reste discutée.

Alors que cette néphropathie est considérée comme très fréquente dans certains pays, la littérature française est peu abondante sur ce sujet puisqu'elle ne rapporte que 14 observations précises.

Nous avons pu regrouper dans ce Travail une série homogène de 33 néphropathies aux analgésiques diagnostiquées en 7 ans dans les Centres de Néphrologie de Dijon et de Lyon. Nous avons relevé les caractéristiques suivantes :

- nette prédominance féminine avec 3 femmes pour 1 homme
- moyenne d'âge de 51 ans
- 78% de céphalalgies comme motif de l'abus
- peu d'antécédents psychiatriques majeurs
- alcoolisme concomittant rare
- habitude familiale fréquente
- une durée moyenne d'intoxication de 14 ans
- une dose moyenne totale absorbée de près de 4 kg de phénacétine.

* 90 % des malades sont en insuffisance rénale chronique
* Les circonstances de découvertes ont souvent été fortuites et
* 100 % de produits en vente libre sont à l'origine de la maladie.

Cette néphropathie est donc beaucoup plus fréquente que ne le laissait supposer l'analyse des publications françaises.

A partir de ces données nous pouvons en effet estimer que 50 à 150 nouveaux cas se déclarent chaque année en France, et qu'environ 20 nouveaux dialysés chroniques le sont chaque année du fait d'une néphropathie aux analgésiques, soit près de 1 % (0,8%) de l'ensemble des dialysés chroniques de ce pays.

.../...

THESE SOUTENUE PAR M.....

C.O.N.C.L.U.S.I.O.N.S

(suite)

Ces chiffres sont voisins en ce qui concerne les nouveaux dialysés, de ceux fournis par l'Association Européenne de Dialyse et de Transplantation.

Une enquête nationale en cours doit nous permettre d'affiner ces données qui ne sont pas surprenantes lorsqu'on sait que 135 tonnes de phénacétine ont été synthétisées en France en 1977 et commercialisées dans 66 spécialités, la plupart en vente libre, associant le plus souvent la phénacétine à la caféine, la codéine, l'amidopyrine ou l'aspirine.

Nous proposons sans plus tarder l'inscription des analgésiques contenant de la phénacétine au tableau C.

Le Président de la Thèse :

Pr.P.CORTET,

VU et permis d'imprimer

Dijon, le 8 juin 1978

Le Doyen,

B I B L I O G R A P H I E

I - ABRAHAMS C., LEWIN N.W.
Analgesic nephropathy.
Lancet, 1968, 645.

2 - BAGROS Ph., BENATRE A., DIENOT B., LANFRANCHI J.
Nécrose médullaire rénale associée à une consommation abusive de phénacétine.
Presse Méd. Fr. 1969, 77, 48, 1767 - 1768.

3 - BENGTSSON U.
A comparative study of chemic monobstructive pyelonephritis and renal papillary necrosis.
Acta Med. Scand., Suppl. 388, 1962.

4 - BENGTSSON U.
Analgesic nephropathy - Chronic pyelonephritis.
In Proceedings, 3rd Int. Cong. Nephrol. Washington 1966, Karger, Basel 1967, 291 - 299.

5 - BENGTSSON U., ANGERWALL L., JOHANSSON S., WAHLQVIST L.
Phenacetin abuse and renal pelvic carcinoma.
In Problems of phenacetin abuse, Haschek H. Ed. 1973, Facta Publicatum, Vienna, 221 - 226.

6 - BENGTSSON U., HOOD B.
Abuse of phenacetin containing analgesics and renal damage.
P. 297 - 306 in Kass, Pyelonephritis, Published 1965 by Davis Company, Philadelphia.

7 - BLUEMBLE L.W., GOLDBERG M.
Renal accumulation of salicylate and phenacetin : possible mechanism in the nephropathy of analgesic abuse.
J. Clin. Invest. 1968, 47, 2507 - 2514.

8 - BOYD E. M.
Sterility from phenacetin.
J. Clin. Pharmacol. 1971, 11, 96 - 102.

9 - BOUSTANI A., MICHOT F.
Phenazetininduzierte immunhamolytische anämie von typ der "innocent bystander reaction".
Schweiz. Med. Wschr. 1970, 100, 1650 - 1652.

IO - BROD J., KUHN K.W., STENDER H.S., STOLLE E.
Phenacetin abuse and chronic pyelonephritis.
Nephron 1977, 19, 311 - 321.

II - BROD J., KUHN K.
Chronic pyelonephritis and phenacetin kidney.
In problems of phenacetin abuse, Haschek H Ed., 1973, Facta Publicatum, Vienna, 317.

I2 - BURRY A.F.
The evolution of analgesic nephropathy.
Nephron 1968, 5, 185 - 201.

I3 - CHRISTIE D., MAC PHERSON L., KINCAID-SMITH P.
Analgesics and the kidney : a community-based study.
Med. J. Aust. 1976, 2, 527.

I4 - CROSNIER J., LAGRUE G., LEGRAIN M., MERY J. Ph., RICHET V., ROYER P., HAMBURGER J.
Quelle est la responsabilité de la phénacétine à l'origine de néphropathies chroniques.
Presse Méd. Fr. 1966, 74, 13, 673 - 676.

I5 - CROSNIER J. JUNGERS P.
Néphrotoxicité des analgésiques.
Vie Méd. (Fr.) 1966, 47, 203 - 215.

I6 - DORET J. P.
Nephrite interstitielle et phénacétine (à propos de quelques observations).
Soc. Méd. des Hôp. de Lyon 1958, 28, in Pr. Méd. 1958, 66, 1300.

I7 - DUBACH U.C., LEVY P.S., MULLER A.
Relationships between regular analgesic intake and urorenal disorders in a working female population of Switzerland. Initial Results (1968).
Am. J. Epidem. 1971, 93, 425.

I8 - DUBACH U.C., MINDER F. and GSELL O.R.
An epidemiological study of analgesic abuse.
Proc. 3rd Int. Cong. Nephrol., Washington, 1966, 2, 300, (Karger, Basel/NY. 1967).

I9 - DUBACH U.C., RAAFLAUB J.
Dose dependent change in the pattern of phenacetin metabolism in man and its possible significance in analgesic nephropathy.
Klin. Wschr. 1969, 23, 1286 - 1287.

20 — DUBACH U.C., ROSNER B., MULLER A., LEVY P.S., BAUMELER H.R., PEIER A., EHRENSPERGER T.

Relation between regular intake in phenacetin containing analgesics and laboratory evidence for urorenal disorders in a a working female population of Switzerland.

Lancet 1975, 8, 539 - 543.

21 - DUGGAN J.M.

Splenomegaly in analgesic takers.

Med. J. Aust. 1970, 26, 580 - 583.

22 - EDDY N.B., FRIEBEL J., HALM K.J., HALBACH H.

In Codeine and its alternatives for pain and cough relief.

1970, World Health Organization, Geneva.

23 — EDWARDS O.M., EDWARDS P., HUSKISSON E.C., TAYLOR R.T.

Paracetamol and renal damage.

Brit. Med. J. 1971, 2, 87 - 89.

24 - FAZEKAS I.G., FAZEKAS A.G., BERTOK E.F.

Experimental examination of the mechanism of pyramidon effect. Effect of high pyramidon doses on renal function.

Arch. Int. Pharmacodyn. 1960 b, 129, 35 - 61.

25 - FELLNER S.K., TUTTLE E.P.

The clinical syndrome of analgesic abuse.

Arch. Int. Med. 1969, 68, 906.

26 — FERGUSON I., JOHNSON F., REAY B., WIGLEY R.

Aspirin, phenacetin and the kidney. A rheumatism clinic study.

Med. J. Aust. 1977, 1, 950 - 954.

27 - FORDHAM C.C., HUFFINES W.D.

Splenomegaly analgesic and renal disease.

New Eng. J. Med. 1967, 277, 749 - 751.

28 — FORDHAM C.C., HUFFINES W.D., WELT L.G.

Phenacetin induced renal disease in rats.

Ann. Intern. Med. 1965, 62, 738 - 743.

29 - FRIES D.

Les dangers des absorptions prolongées de phénacétine à fortes doses.

Rev. Prat. Fr. 1971, 21, n° 30 bis, 111 - 121.

30 - FRIIS T.H., FOCH J., NISSEN N.I.
The mechanism of reduction of erythrocyte lifetime in phenacetin habitués with renal impairment.
Acta Med. Scand. 1960, 168, 127 - 131.

31 - FURMAN K.I., MEYERS A.M., RABKIN R.
Post transplantation analgesic dependance in patients who formely suffered from analgesic nephropathy.
In "Proceedings of the VIth International Congress of Nephrology", Florence 1975, 1013.

32 - GAULT M.H., BLENNERHASSET J., MUEHRCKE R.C.
Analgesic nephropathy.
Amer. J. Med. 1971, 51, 740 - 756.

33 - GAULT M.H., MUEHRCKE L.C.
Some clinical pathological correlations in patients with analgesic nephropathy.
In problems of phenacetin abuse. Haschek H Ed. 1973, Facta Publicatum, Vienna, 11 - 23.

34 - GAULT M.H., RUDWALL T.C., ENGLES W.D., DOSSETOR J.B.
Syndrome associated with the abuse of analgesics.
Review Ann. Intern. Med. 1968, 68, 906 - 925.

35 - GAULT M.H., RUDWALL T.C., REDMOND N.I.
Analgesic habits of 500 veterans : incidence and complication of abuse.
Canad. Med. Ass. 1968, 98, 619.

36 - GRIMLUND K.
Phenacetin and renal damage at a swedish factory.
Acta Med. Scand. 1963, 174, 3 - 26.

37 - GUENEL J., AUVIGNE J., BUREAU L.
Nécrose papillaire rénale à forme pseudo-lithiasique. Rôle probable d'une intoxication chronique par les analgésiques.
J. Urol. Néphrol. Fr. 1966, 72, 4 - 5, 306 - 311.

38 - HALEY T.J.
Is phenacetin the cause of "analgesic nephrotoxicity" ?
J. New Drugs, 1966, 6, 193 - 202.

39 – HEPTINSTALL R.H.
Pathology of the kidney
1966, Publ. Little Brown and CO.

40 – HULTENGREN N., LAGERGREN C., LJUNGQVIST A.
Carcinoma of the renal pelvis in renal papillary necrosis.
Acta Chir. Scand. 1965, 130, 314.

4I – HURIET C., LARCAN A., RAUBER G., VIDAILHET M.
Néphropathies interstitielles dûes aux analgésiques.
Ann. Méd. Nancy 1967, 6, 1078 - 1090.

42 – HØYBYE G., NIELSEN O.E.
Renal pelvic carcinoma in phenacetin abusers.
Scand. J. Urol. Nephrol. 1971, 5, 190.

43 – KASS E.H.
Phencacetin as a supposed cause of renal toxicity. A comment.
European Society for the study of drug toxicity 1965, 6, 97 - 100.

44 – KINCAID-SMITH P.
Analgesic nephropathy.
Brit. Med. J., 1970, 618.

45 – KINCAID-SMITH P.
Analgesic nephropathy. A common form of renal disease in Australia.
Med. J. Austr. 1969, 2, 1131.

46 – KINCAID-SMITH P.
Pathogenesis of the renal lesion associated with the abuse of analgesics.
Lancet 1967, i, 859 - 862.

47 – KINCAID-SMITH P., SAKER B.M., MAC KENZIE I.F.C.
Lesions in the vasa recta in experimental analgesic nephropathy.
Lancet 1968, 24.

48 – KINCAID-SMITH P., WHITWORTH J., FAIRLEY K.F., NAURA R.S.
Clinical course of analgesic nephropathy with renal failure.
In problems of phenacetin abuse, Haschek H Ed. 1973, Facta Publicatum,
Vienna, 157 - 184.

49 - KINGSLEY D.P.E., GOLDBERG B., ABRAHAMS C., MEYERS A.J., FURMAN K.I., COHEN I.
Analgesic nephropathy.
Brit. Med. J. 1972, 4, 656 - 659.

50 - KOUTSAIMANIS K.G., WARDENER H.E. de.
Phenacetin nephropathy with particular reference to effect of surgery.
Brit. Med. J. 1970, 4, 131 - 134.

51 - KRISHNASWAMY S., NANRA R.S.
"Phénacetin" nephropathy without phenacetin.
Aust. N.Z. J. Med. 1976, 6, 88.

52 - LA BARRE J.
A propos des propriétés toxicomanogènes des associations codéine-caféine.
Thérapie 1964, 19, 1047 - 1054.

53 - LAGRUE G.
La néphropathie aux analgésiques. Intoxication ou toxicomanie.
Conc. Méd. (Fr) 1976, 98, 19, 2852 - 2855.

54 - LAMEIRE N., RINGOIR S., DE BROE M., DANEELS R., LORNOY W.
Evolution clinique de la néphrite interstitielle chronique par phénacétine après l'arrêt de l'abus de l'analgésique.
J. Urol. Nephrol. 1970, 76, 993 - 997.

55 - LAWSON D.H.
Analgesic consumption and impaired renal function.
J. Chron. Dis. 1973, 26, 39, 45.

56 - LECHAT P.
La consommation des analgésiques antipyrétiques en France.
Thérapie, 1974, 29, 553 - 560.

57 - LEGER G.
Phénacétine : méthémoglobinémie et néphropathie interstitielle.
Thèse Méd. Angers, 1973, n° 230 d.

58 - MAC CLUSKEY R.T., KLASSEN J.
Immunogically mediated glomerular, tubular and interstitial renal disease.
N. Engl. J. Méd. 1973, 288, 11, 564 - 570.

59 – MAC GREGOR G.A., JONES N.F., BARRAGLOUGH M.A., WING A.J., GRANSTON W.Y.
Ureteric stricture with analgesic nephropathy.
Brit. Med. J. 1973, 2, 271 - 272.

60 - MICHIELSEN P.
Considérations générales sur le problème des néphropathies aux analgésiques.
Thérapie, 1974, 29, 479 - 481.

61 - MUIRHEAD E. and Ass.
Drug dependant Coombs-test and anemia abservation of quinine and acetophenetidine.
Arch. Int. Med. 1958, 101, 87 - 96.

62 - MURRAY R.M.
Analgesic nephropathy : removal of phenacetin from prioprietary analgesics.
Brit. Med. J. 1972, 4, 131 - 132.

63 - MURRAY R.M.
The origins of analgesic nephropathy.
In problems of phenacetin abuse, Haschek H Ed. 1973, Facta Publicatum, Vienna, 31.

64 - MURRAY R.M., GREENE J.G., ADAMS J.H.
Analgesic abuse and dementia.
Lancet 1971, ii, 242.

65 - MURRAY R.M., LAWSON D.H., LINTON A.L.
Analgesic nephropathy : clinical syndrome and prognosis.
Brit. Med.J. 1971, 1, 479.

66 - MURRAY R.M., TIMBURY G.C., LINTON A.L.
Analgesic abuse in psychiatric patients.
Lancet 1970, 1, 1303.

67 - NANRA R.S.
Pathology, aetiology and pathogenesis of analgesic nepropathy.
Aust. N.Z. J. Med. Suppl. 1, 1976, 6, 33.

68 - NANRA R.S., CHIRAWONG.P., KINCAID-SMITH P.
Medullary ischaemia in experimental analgesic nephropathy. The pathogenesis of renal papillary necrosis.
In problems of phenacetin abuse, Haschek H Ed. 1973, Facta Publicatum, Vienna, 45 - 53.

69 - NANRA R.S., KINCAID-SMITH P.
Chronic effect of analgesics on the kidney.
Prog. Bioch. Pharmacol. 1972, 7, 285 - 323.

70 - NANRA R.S., KINCAID-SMITH P.
Experimental and clinical analgesic nephropathy with aspirin.
In problems of phenacetin abuse, Haschek H Ed. 1973, Facta Publicatum, Vienna, 89 - 114.

71 - NANRA R.S., KINCAID-SMITH P.
Papillary necrosis in rats caused by aspirin and aspirin -containings mixtures.
Brit. Med. J. 1970, 3, 559 - 561.

72 - NORDENFELT O.
Death from renal failure in abusers of phenacetin containing drugs.
Acta Med. Scand. 1972, 191, 11.

73 - NORDENFELDT O., RINGERTZ N.
Phenacetin takers dead with renal failure.
Acta Med. Scand. 1961, 170, 385 - 402.

74 - OOSTERLINK M., DEEFORT R.
Incidence of radiological alterations of the kidney in phenacetin abuse.
In problems of phenacetin abuse. Haschek H Ed. 1973, Facta Publicatum, Vienna, 133 - 136.

75 - OOSTERLINK W., DEEFORT R.
Urological complications of phenacetin abuse. Treatment and evolution of twenty-nine cases.
In problems of phenacetin abuse, Haschek H. Ed. 1973, Facta Publicatum, Vienna, 203.

76 - PEARSON H.H.
Residual renal deffects in non-fatal phenacetin nephritis.
Med. J. Aust. 1967, 1, 308.

77 - PETERS G., BAECHTOLD-FOWLER N., BONJOUR J.P., CHOMETY-DIEZI F.
General and renal toxicity of phenacetin, paracetamol and some anti-mitotic agents in the rat.
Arch. Toxicol. 1972, 28, 225 - 269.

78 - PHILLIPS B.M., HARTNAGEL R.E., LEELING J.L., GURTOO H.L.
Does aspirin play a role in analgesic nephropathy ?
Aus. N.Z. J. Med. 1976, 6, 48 - 53.

79 - PORPACZY P., SCHMIDT W.
Mehrjährige verlaufskontrolle bei urologischen patienten mit phenacetin-abusus.
In problems of phenacetin abuse, Haschek H. Ed. 1973, Facta Publicatum, Vienna, 185.

80 - PRESCOTT L.F.
La néphropathie aux antalgiques en Grande Bretagne : un problème toujours actuel.
Thérapie, 1974, 29, 547 - 552.

81 - RAAFLAUB J., DUBACH U.C.
Zur frage der pathogenese der chronisch-interstitiellen nephritis nach protraliertem schmerzmittelabusus.
Klin. Wschr. 1972, 55, 489 - 497.

82 - RINGOIR S.
Aspects cliniques, épidémiologiques et expérimentaux de la néphropathie chronique avec abus d'analgésiques.
Thérapie, 1974, 29, 507 - 546.

83 - ROSNER J.
Néphropathies expérimentales aux analgésiques.
Thérapie, 1974, 29, 485 - 505.

84 - SAKER B.M., KINCAID-SMITH P.
Papillary necrosis in experimental analgesic nephropathy.
Brit. Med.J., 1969, 1, 161.

85 - SCHNITZER B., SMITH E.B., GOLDEN A.
The effects of phenacetin and its contaminants on the kidney of the rats.
Amer. J. Path. 1965, 46, 917.

86 - SHAHIDI N.H.
Acetophenetidin sensitivity.
Amer. J. Dis. Child. 1967, 113, 81 - 82.

87 - SCHREINER G.E.
Definition of analgesics abuse.
P 347 in Kass ; Progress in pyelonephritis ; Edited 1965 by Davis Company, Philadelphia.

88 - SHELLEY J.H.
Phenacetin through the looking glass.
Clin. Pharmacol. Ther. 1967, 8, 427 - 471.

89 - SORENSON A.W.S.
Is the relation between analgesics and renal diseases coincidental and not causal ?
Nephron, 1966, 3, 366 - 376.

90 - SPUHLER O., ZOLLINGER H.U.
Die chronish-intertitielle nephritis.
Zeitschr. für Klinish Medizin, 1953, 151, 1 - 50.

91 - STANULOVIC M., POPOVIC K., STANULOVIC D.
Phenacetin misuse : hematological aspects.
In problems of phenacetin abuse, Haschek H. Ed. 1973, Facta Publicatum, Vienna, 215.

92 - STEELE T.W., GYORY A.Z., EDWARDS K.D.G.
Renal function in analgesic nephropathy.
Brit. Med. J. 1969, 2, 213 - 216.

93 - STEVART J.H., GALLERY D.M.
Analgesic abuse and kidney disease.
Aust. N.Z. J. Med. 1976, 6, 498.

94 - STUDER A.
Attemps to induce renal lesions in the experimental animals analgesics.
Progress in pyelonephritis, 1965, 307, Davis Philadelphia, Penn.

95 - THOMAS B.H., COLDWELL,B.B., ZEITZ W., SOLOMOURAJ G.
Effect of aspirin, cafeine and codeine on the metabolism of phenacetin and acetaminophene.
Clin. Pharmacol. Ther. 1972, 13, 906 - 910.

96 - URBAN H.
Lésions du système nerveux central par l'abus de préparations combinées à base de phénacétine.
Ars Medici, 1965, 20, 795 - 799.

97 - TORK J.P.
Néphropathies chroniques par abus d'analgésiques.
Thèse Méd., Paris, 1966, n° 996.

98 - WAINSCOAT J.S., FINN R.
Possible role of laxatives in analgesic nephropathy.
Brit. Med. J. 1974, 2, 697 - 698.

99 - WATERS W.E., ELWOOD P.C., ASSCHER A.W.
Community survey of analgesic consumption and kidney function in women.
Lancet, 1973, i, 341 - 344.

I00 - WILSON D.R.
Analgesic nephropathy in Canada : a retrospective study of 351 cases.
Canad. Med. Ass. J. 1972, 107, 752 - 755.

I0I - WOODWARD G., POST K.F., COCKRELL K.O., GRONIN M.T.I.
Phenacetin : long term studies in rats and dogs.
Toxicol. Appl. Pharmacol., abstract, 1965, 7, 503.

I02 - La phénacétine vous menace. Que Choisir (Union Française des consommateurs).
Juin 1971, n° 55, p 19 - 24.

I03 - Produits pharmaceutiques les plus vendus au cours de l'année 1976, en fonction du nombre d'unités vendues. Pratiques.
Revue du Syndicat de la Médecine Générale, Nov. 1977, n° 19, p 26 - 27.

I04 - La consommation pharmaceutique en France. Enquête effectuée auprès de 10000 ménages résidant en France.
Doc. I.N.S.E.E. - C.R.E.D.O.C. 1970.

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION P.1

1ère PARTIE

I) Existence du Problème P.2
II) Epidémiologie P.6

1°) Répartion géographique et fréquence P.6
2°) Terrain P.7
a) sexe
b) âge P.8
c) personnalité et aspects psychologiques P.8
d) rôle de 2 facteurs adjuvants P.9
3°) Produits utilisés P.10

III) Clinique P.10

1°) Manifestations d'origine rénale P.10
a) circonstances de découverte P.10
b) examen P.11
2°) Manifestations extrarénales P.12
a) digestives P.12
b) hématologiques P.12
c) autres P.14
3°) Examens complémentaires P.14
a) signes urinaires P.15
b) signes sanguins P.16
c) signes radiologiques P.17
d) anatomie pathologique P.18

IV) Evolution - Pronostic P.19
V) Traitement P.20
VI) Abords pathogéniques P.21

- Conclusion de la 1ère Partie - P.24

2ème PARTIE

Le problème en France P.26

INTRODUCTION

Chapitre I : Les médicaments utilisés en France - Leurs caractéristiques P.27

Chapitre II: La consommation d'analgésiques contenant de la phénacétine en France P.44

a) les chiffres de vente nationaux P.44
b) la consommation locale P.47
c) le tonnage de phénacétine P.49
d) enquête auprès des malades hospitalisés P.50

Chapitre III : Essai d'une évaluation de la fréquence de la néphropathie aux analgésiques en France - Ses caractéristiques

a) le questionnaire P.57
b) résultats P.57
c) les cas dijonnais et lyonnais P.58
d) revue de la littérature française P.66
e) essai de calcul de la fréquence nationale à partir de cas régionaux P.68

Chapitre IV : Essai de l'évaluation du coût de la maladie P.72

- Conclusion de la 2ème Partie - P.73

CONCLUSIONS GENERALES P. 76-77

BIBLIOGRAPHIE P. 78

TABLE DES MATIERES P. 89